TRATTATO DI MEDICINA

VOLUME QUINTO, PARTE SECONDA

TRATTATO

DI

MEDICINA

PUBBLICATO SOTTO LA DIREZIONE

DI

CHARCOT
Professore di Clinica delle malattie nervose
alla Facoltà di Medicina di Parigi
Membro dell'Istituto

BOUCHARD
Professore di Patologia generale
alla Facoltà di Medicina di Parigi
Membro dell'Istituto

BRISSAUD
Professore aggregato alla Facoltà di Medicina di Parigi
Medico dell'Ospedale di S. Antonio

DA

BABINSKI — BALLET — BRAULT — CHANTEMESSE — CHARRIN
CHAUFFARD — GILBERT — GUINON — LE GENDRE — MARFAN — MARIE
MATHIEU — NETTER — ŒTTINGER — ANDREA PETIT
RICHARDIÈRE — ROGER — RUAULT — THIBIERGE — FERDINANDO WIDAL

TRADUZIONE ITALIANA

Riveduta dal D^r B. SILVA

Professore di Clinica medica propedeutica e Patologia speciale medica dimostrativa
nella R. Università di Pavia.

**Arricchita di Aggiunte e Annotazioni originali italiane
dettate da distinti Clinici e Patologi.**

VOLUME QUINTO

(PARTE SECONDA)

REUMATISMO ARTICOLARE ACUTO
Traduzione del Dottor Prof. Cav. ALFONSO MONTEFUSCO

MALATTIE DEI RENI E DELLE CAPSULE SURRENALI
Traduzione dei Dottori S. LOVISETTI, V. COLLA e F. MAFFI

HIS ARTIBUS

TORINO
UNIONE TIPOGRAFICO-EDITRICE
33 — VIA CARLO ALBERTO — 33
1895

TRATTATO DI MEDICINA

REUMATISMO ARTICOLARE ACUTO

per W. ŒTTINGER
Medico degli Ospedali

Traduzione italiana del Dottor Prof. Cav. ALFONSO MONTEFUSCO
Docente d'Igiene nella R. Università di Napoli.

REUMATISMO ARTICOLARE ACUTO

per W. ŒTTINGER
Medico degli Ospedali

SINONIMI: Febbre reumatica, poliartrite acuta febbrile.

Storia. — La parola *reumatismo* appartiene all'antichità greca; essa significa, come lo indica la sua etimologia, *rheuma* (da ῥέω e da κατὰ ῥέω), il catarro, la flussione; è in questo senso che Ippocrate, Galeno, Paolo d'Egina, Celio Aureliano, Alessandro di Tralles, hanno adoperato questa parola *rheuma*, *rhumatismus*, per designare ogni malattia con iscolo, con ispostamento di umore.

La parola reumatismo non si applicava adunque, per gli antichi, a ciò che siamo abituati a designare oggi sotto questo nome; per essi, i dolori articolari, la gotta, il reumatismo articolare si confondevano sotto la denominazione generale di artrite.

È nel XVII secolo che la parola *reumatismo* è applicata nel senso in cui l'intendiamo attualmente, ed è in un lavoro di Baillou, lavoro postumo del 1635, che questa denominazione è così compresa per la prima volta; nello stesso tempo questo autore differenzia nettamente la gotta dal reumatismo, malattie fino allora interamente confuse, poi Sydenham accentua ancora questa differenza: egli parla della tendenza che ha il reumatismo di passare da un'articolazione ad un'altra; indi Sauvages, nella sua *Monographie*, Stoll, nella sua *Médecine pratique*, parlano dei reumatismi, ma in termini abbastanza vaghi, e che permettono di supporre che, per essi, la malattia reumatica era ancora molto male determinata.

Alcuni anni più tardi, Cullen descrive con molta cura il reumatismo articolare acuto, e ne indica i grandi caratteri clinici, la mobilità delle flussioni articolari, i sudori profusi, ecc.; in tempi più vicini a noi, Haygarth nel 1806, poi Chomel nel 1813, pubblicano delle monografie sulla stessa questione.

Nel 1836, poi nel 1840, si pubblicano successivamente i lavori di Bouillaud, che segnano, nella storia del reumatismo articolare acuto, una data di grande importanza. È Bouillaud che ne fissa per così dire i limiti, la natura, le lesioni, e che pel primo richiama l'attenzione sulle complicazioni cardiache e pericardiche; d'allora l'unità del reumatismo articolare acuto fu definitivamente stabilita. Da quest'epoca, un gran numero di lavori furono pubblicati sull'anatomia patologica, sulle complicazioni viscerali, sulla cura di questa malattia; avremo occasione di citarli quando studieremo le diverse manifestazioni del reumatismo acuto.

Delimitazione del reumatismo articolare acuto. Pseudo-reumatismi. — L'espressione di reumatismo è lontana dall'avere oggi il valore che gli antichi

autori vi avevano dato. Comprendendo, infatti, sotto questo nome manifestazioni articolari diverse, essi riunivano in una sola classe il reumatismo articolare cronico, la gotta e il reumatismo articolare acuto; per estensione poi, la parola *reumatismo* serviva a designare tutta una varietà di disordini che era difficile far entrare in una classe nosologica ben definita. Queste dottrine, del resto, hanno lasciato una impressione profonda sullo spirito popolare, ed è cosa abituale sentire designare sotto il nome di *reumatismo* una grande quantità di sintomi svariati che non hanno alcuna analogia tra di loro.

La gotta venne per la prima separata dal reumatismo per costituire una malattia ben definita, e ciò da molto tempo, per opera di Baillou, Sydenham, Cullen; indi, a sua volta, il reumatismo articolare cronico, grazie ai lavori di Landré-Beauvais, di Garrod, di Charcot e soprattutto di Bouchard, di Lancereaux, ne è stato separato in modo definitivo; oggi esso è classificato e descritto con le malattie generali della nutrizione; la sua eziologia, la sua anatomia patologica, i suoi sintomi ne fanno senza alcun dubbio una malattia di natura ben differente.

È possibile che, in certi casi, il reumatismo articolare acuto, soprattutto quando gli attacchi si sono rapidamente succeduti gli uni agli altri, lasci dietro di sè lesioni articolari o periarticolari; è possibile anche che chi soffre di reumatismo cronico sia stato affetto nella sua gioventù da reumatismo articolare acuto, ma queste non sono ragioni sufficienti per ammettere che esista una filiazione certa fra le due malattie o per negare l'individualità propria all'una e all'altra; tra di loro non esistono che semplici analogie di localizzazione.

Ciò che caratterizza il reumatismo articolare acuto, come vedremo in seguito, è la brusca comparsa di dolori articolari con flussione, è la mobilità di queste flussioni, la frequente comparsa di complicazioni viscerali multiple, insieme all'esistenza di una febbre, di uno stato generale che ricordano all'osservatore la malattia acuta, la malattia infettiva, e che ha fatto, con ragione, dare al reumatismo acuto il nome di *febbre reumatica*, di *poliartrite acuta febbrile*.

Un gran numero di recenti ricerche, cliniche e sperimentali, hanno cercato di separare questo tipo morboso che si trovava perduto nel caos dell'artritismo. Forse nessuno più di Bouchard e dei suoi allievi ha contribuito, in diverse riprese, a raggiungere questo scopo (1). Essi hanno avuto il grande merito non solo di isolarlo dal reumatismo cronico, ma anche di farci comprendere che un buon numero di manifestazioni articolari, dalle apparenze del reumatismo acuto, che si osservavano durante le febbri e le malattie acute, dovevano essere a loro volta differenziate dal vero reumatismo; hanno dato loro il nome di *pseudo-reumatismi* e ci hanno mostrato che non erano che una manifestazione o una complicazione intercorrente della malattia nel decorso della quale si producevano. Si può oggi stabilire come legge che *tutte le malattie infettive possono presentare, tra le loro manifestazioni contingenti, determinazioni articolari assolutamente distinte dal vero reumatismo, e dipendenti dalla infezione generale dell'economia* (Bourcy), sia che questa infezione generale costituisca la malattia primitiva stessa o rappresenti una infezione secondaria sopraggiunta.

---

(1) Bouchard, Maladies par ralentissement de la nutrition; Cours de 1881. — Bourcy, Pseudo-rhumatismes infectieux; Thèse de Paris, 1883. — De Lapersonne, Des arthrites infectieuses, Paris; Thèse agrég., 1886. [Consultinsi pure in proposito gli Atti del V Congresso di Medicina interna, tenuto in Roma nell'ottobre 1892, dove si trovano consegnate in proposito le Relazioni del professore Riva e del dottor Gualdi, pag. 266 e seg. Milano, Fr. Vallardi ed. (S.)].

È così che il reumatismo blenorragico è stato separato dal reumatismo vero e che non si discute più oggi, come nel 1866 alla Società medica degli Ospedali di Parigi, per sapere se la blenorragia interviene per isvegliare la diatesi reumatica o se le manifestazioni articolari sono di natura blenorragica; è lo stesso pel reumatismo scarlattinoso.

Si potrebbe dire altrettanto delle artriti o pseudo-reumatismi che sopravvengono nel corso e per lo più durante la convalescenza delle malattie acute, come il vaiuolo, la pneumonite, la dissenteria, gli orecchioni, la febbre tifoidea, ecc. Infine, si sono separate dal reumatismo certe artriti gravi, accompagnate frequentemente da suppurazione articolare, da suppurazioni muscolari, e che non sono che manifestazioni di uno stato generale infettivo, come la pioemia. Si può anche dire che la maggior parte dei casi di reumatismo suppurato descritti da Bouillaud debbono essere considerati oggi come appartenenti a quella classe designata col nome di *pseudo-reumatismi infettivi propriamente detti*.

Un certo numero di caratteri anatomici e clinici permettono, infatti, di differenziare questi falsi reumatismi dal reumatismo articolare acuto propriamente detto.

Per ciò che riguarda le alterazioni anatomiche, le lesioni della sinoviale e delle cartilagini, la suppurazione dell'articolazione, la constatazione dei microorganismi sono dei caratteri importanti; quanto alle differenziazioni cliniche, si possono riassumere in poche linee: gli pseudo-reumatismi sono meno frequentemente poliarticolari che il reumatismo acuto; certe articolazioni, la sterno-clavicolare per es., sono prese a preferenza delle altre; le artropatie infettive sono più fisse; la lesione articolare è più grave, poichè, se si manifesta talvolta sotto forma di una semplice idartrosi, può anche mettere capo all'anchilosi rapida dell'articolazione ovvero alla suppurazione con tutte le sue conseguenze, ciascuna di queste forme osservandosi con un grado di frequenza variabile secondo la malattia in cui si è sviluppata.

Infine, un altro carattere sul quale ha insistito Senator, è che questi falsi reumatismi non cedono al salicilato di soda, che è, per così dire, un medicamento specifico del vero reumatismo.

Così liberato dai suoi antichi compagni, il reumatismo articolare acuto ci appare oggi come una entità morbosa perfettamente definita nei suoi grandi tratti caratteristici.

Eziologia.

Parecchi fattori possono essere tenuti in conto nella eziologia del reumatismo articolare acuto; alcuni dipendono da influenze esterne, altri dallo stesso individuo. Si debbono considerare in una parola, *cause esterne* e *cause individuali*.

Cause esterne. — *Climi*. — Se il reumatismo in generale si osserva sotto tutti i climi e tutte le latitudini; il reumatismo articolare acuto propriamente detto ha invece una incontestata predilezione per certe regioni: è una malattia delle zone temperate, rara sotto i tropici, e che non si osserverebbe mai nelle zone polari.

Nelle zone temperate esistono anche alcune regioni in cui questa malattia è eccezionale, nelle quali essa non sarebbe stata mai osservata; si citano

per esempio l'isola di Wight, l'isola di Guernesey, la contea di Cornovaglia, il cantone di Beauraing, nel Belgio, ecc. Nel resto d'Europa, si osserva frequentemente; secondo E. Besnier, rappresenta 3 a 4 per 100 del numero totale delle ammissioni negli ospedali di Parigi, e secondo Colin figura per la cifra di 3 per 100 nella mortalità generale dell'armata francese.

La maggior parte degli autori arrivano ugualmente alle stesse proporzioni: in una statistica recente di Stoll (1) di tutti gl'infermi di affezioni interne entrati all'ospedale cantonale di Zurigo, durante un periodo di 10 anni, quelli che sono affetti da reumatismo vi figurano nella proporzione di 4 per 100 circa.

L'*altitudine* per alcuni autori avrebbe una parte importante; Thoresen, che ha esercitato la medicina per molto tempo a Eidesvoot, presso il lago Mjösen, in Norvegia, dice che la frequenza del reumatismo decresce man mano che si va in alto per rapporto al lago; egli non ne ha visto mai dei casi nelle regioni situate a più di 150 piedi al disopra del livello dell'acqua.

L'influenza delle *stagioni* avrebbe, per molti autori, una grandissima importanza; sventuratamente bisogna riconoscere che non sono tutti d'accordo. Così, Besnier, dall'esame di 8631 caso di reumatismo articolare acuto curati negli ospedali di Parigi, arriva a conchiudere che la massima frequenza si osserva in luglio; Lange, Edlefsen ammettono che è in gennaio che si vede il maggiore numero di reumatismi; Stoll ritiene che ciò sia in aprile (12,6 per 100), poi in maggio (12,4 per 100), in marzo (10,9 per 100) e in febbraio (10,8 per 100). Così pure, Lebert, Hirsch, Kopff, Schott, erano, per parte loro, arrivati a risultati differenti. Da questo punto di vista, sarebbe necessario rifare una statistica, eliminando tutti i casi che non appartengono realmente al reumatismo articolare acuto.

Le stesse divergenze di opinioni troviamo per ciò che riguarda l'influenza della *temperatura, delle condizioni meteorologiche*. Così, per alcuni, le temperature fredde producono una recrudescenza della malattia, per altri questo fattore è di nessuna importanza. Gabbett ammette che, a Londra almeno, la proporzione dei casi di reumatismo segue parallelamente quella della pioggia caduta, e questa è l'opinione generale dei medici inglesi, mentre Edlefsen e Hirsch sono di contrario avviso. Le ricerche di Lewis (di Filadelfia) sulla influenza dei cicloni sulla comparsa del reumatismo articolare acuto e della corea, non sembrano avere un valore molto grande.

Come si vede, le cause generali del reumatismo articolare acuto sono ancora abbastanza oscure, e non è possibile stabilire leggi assolute. Una delle condizioni che falsano molto probabilmente le statistiche fatte su di un periodo di parecchi anni e riferentisi ad un gran numero di casi, è che il reumatismo articolare acuto si manifesta talvolta sotto la forma di una vera *epidemia*. Chomel e Hirsch avevano già tentato di mostrare che il reumatismo presenta di tempo in tempo delle vere esplosioni epidemiche; Lange, di Copenaghen, nel 1886 ha ripreso tale questione ed ha mostrato che mentre il numero di casi restava per lungo tempo stazionario o al disotto della media, si vedeva ad un tratto la malattia infierire intensamente e diffondersi rapidamente per decrescere di nuovo dopo alcune settimane.

Lebert aveva già parlato dell'epidemia di Zurigo nel 1857, De la Harpe di quella di Losanna nel 1846; Warrentrap, a Francoforte, nel 1865, ha ugualmente osservato una epidemia analoga. Vi sarebbero a tal riguardo da fare molti paragoni con ciò che sappiamo delle epidemie di influenza, di pneu-

---

(1) Stoll, *Deutsch. Arch. für klin. Med.*, LI, 1.

monite, quantunque la diffusione della malattia sia meno grande che in questi ultimi casi.

Infine, allo stesso modo della pneumonite e dell'influenza, le epidemie di reumatismo si distinguono molto le une dalle altre dal punto di vista della loro gravità, della frequenza delle loro complicazioni; è questo un carattere importante che tutti i clinici hanno riconosciuto. Lange, Warrentrap, hanno soprattutto messo bene in luce questo fatto; A. Garrod (1) cita il rapporto del Comitato nominato dalla Società clinica di Londra per istudiare l'iperpiressia nel reumatismo e nel quale si vede che la frequenza di questa complicazione e della pericardite ha variato in proporzioni molto notevoli. Sulle curve di Lange, stabilite sulle statistiche raccolte a Copenaghen, si vede ugualmente che, nel 1852, per es., il numero dei casi di reumatismo articolare acuto è di 120 per una popolazione di 150,000 abitanti, e che in 17 per 100 dei casi si notano complicazioni di pericardite o di pleurite; invece nel 1859, nella stessa popolazione, si osservano 195 casi di reumatismo, e in 14 per 100 dei casi solamente esistono complicazioni simili.

Queste differenti statistiche dimostrano che il reumatismo ha una malignità variabile secondo le epidemie e gli anni. Non è questo, indipendentemente dalle altre ragioni, un argomento da invocare in favore della sua natura infettiva?

D'altra parte, queste epidemie di reumatismo sono spesso locali; sono *epidemie di casa, di strada*, ma non vogliamo ora insistere sulle conclusioni premature che si potrebbe esser tentati, senza prove sufficienti, a trarre da questi diversi fatti.

Cause individuali. — Tutti gli individui messi in condizioni di esistenza identiche non sono ugualmente predisposti ad esser colpiti dal reumatismo articolare acuto; una causa che in uno determinerà la comparsa della malattia, per esempio il raffreddamento, non produrrà alcun disturbo in un altro, ovvero sarà l'occasione dello sviluppo di una malattia di altro ordine. È questa predisposizione che si è voluto designare col nome di diatesi reumatica; sventuratamente, si è lontani dall'essersi fissato il valore reale di questo stato costituzionale, poichè si riuniscono per lo più sotto questo titolo tutte le manifestazioni del reumatismo articolare acuto, dell'artrite deformante, del reumatismo cronico che sono, senza dubbio, malattie di ordine essenzialmente diverso.

Ciò che sappiamo, è che il reumatismo articolare acuto si osserva a preferenza in certi individui che si potrebbe far entrare nella categoria dei linfatici o linfatico-sanguigni, in quelli la cui pelle è bianca e fine, i capelli sono biondi o rossi; ma è ancora questa una proposizione che non ha niente di assoluto, poichè nessun temperamento sembra refrattario alla malattia. Durand-Fardel dice: " Non vi è stato costituzionale che domini e non ve ne ha punto che faccia difetto. Si trovano individui vigorosi e soggetti deboli, linfatici, scrofolosi, reumatizzanti manifesti, pochissimi gottosi. Non sono stati notati particolarmente degli erpetici. Non vi è, insomma, stato diatesico o costituzionale che sia refrattario al reumatismo articolare acuto ".

L'*età* ha una importanza considerevole nella predisposizione al reumatismo; non già che non si possa osservare questa malattia in tutte le età della vita, dall'infanzia alla vecchiaia, ma la maggior parte degli autori è di accordo nel

(1) A. Garrod, Traité du rhumatisme et de l'arthrite rhumatoïde, 1891.

riconoscere la sua più grande frequenza nella gioventù; il reumatismo articolare acuto è una malattia del periodo di evoluzione.

L'infanzia non è del tutto risparmiata, ma la malattia non si osserva che dalla età di 5 anni in poi; nella prima infanzia è affatto eccezionale, se pure esiste, poichè è difficile stabilirne la diagnosi con le artriti infettive, frequenti in questa età, e che sono ancora molto male studiate.

Rauchfuss nota due casi di reumatismo fra 15,000 poppanti, Wiederhofer 1 caso su 70,000. Bouchut, Demme, Hensch, Koplik, ultimamente ancora, hanno riferito casi di questa malattia in bambini di primissima età, Schaefer in un neonato la cui madre era affetta da reumatismo articolare acuto.

Dall'età di 5 anni, il reumatismo è molto meno raro, ma i periodi di maggiore frequenza sono tra 10 e 15 anni, poi tra 15 e 20 e specialmente infine tra 20 e 25. Stoll, in una recente statistica (1), arriva a risultati identici: su 100 casi di reumatismo articolare acuto, 0,4 si osservano nel corso del primo decennio della vita, 16,9 nel corso del secondo, 48,2 nel terzo, 18,5 nel quarto. Lebert e Schott avevano già trovato proporzioni quasi simili. La statistica di Besnier, che stabilisce la massima frequenza del reumatismo articolare acuto fra 30 e 40 anni, non concorda con tutte le altre; ciò dipende probabilmente dal fatto che molti casi di reumatismo subacuto o cronico sono stati compresi sotto il nome vago di reumatismo durante il soggiorno dell'infermo all'ospedale; è con questo epiteto che esso, alla sua uscita, è stato iscritto nei registri dell'amministrazione.

Per ciò che riguarda il *sesso*, gli uomini (67,4 per 100) sembrano più soggetti delle donne (32,58 per 100), almeno durante i primi 30 anni di vita. Però non bisogna dimenticare che le donne sono meno spesso degli uomini curate all'ospedale, e che questo dato, in una certa misura, può falsare la statistica.

L'*eredità*, per il maggior numero degli autori, ha una parte importante nell'eziologia del reumatismo; il fatto però non ci sembra assolutamente dimostrato, almeno se si vuole ammettere una eredità diretta; non si tratta piuttosto di una predisposizione generale dell'organismo, di una predisposizione a contrarre più facilmente una malattia acuta come il reumatismo? In che cosa consisterebbe questa predisposizione? L'ignoriamo completamente. „ Bisogna ammettere che l'individuo, nascendo, porti una impressionabilità speciale del sistema nervoso a certe azioni esterne, un modo speciale di attività del sistema vascolare cutaneo, delle glandole sudoripare o del sistema nervoso vasomotore e secretore che lo predispongono alle affezioni *a frigore* in generale? „ (Homolle).

Fuller ammetteva che l'eredità si osservava 28 volte su 100 casi di reumatismo articolare acuto, ma, d'altra parte, A. Garrod e Hunt Cooke, interrogando con cura 500 infermi entrati all'ospedale Saint-Barthélemy per affezioni completamente estranee al reumatismo, hanno constatato che 105, cioè 21 per 100, avevano avuto parenti, madre, padre, fratelli o sorelle affette da reumatismo acuto! Questa proporzione che non è molto diversa da quella di Fuller, non permette di risolvere la questione.

In una parola, l'eredità, nel vero senso della parola, non ci sembra per nulla dimostrata. Che delle famiglie sieno predisposte al reumatismo articolare acuto, che fratelli e sorelle ne sieno affetti successivamente, la cosa non è dubbia, ma si può interpretarla diversamente che con la eredità diretta.

---

(1) Stoll, loc. citato.

In ogni caso, un fatto ben certo è che un primo attacco predispone ad un secondo, in modo che non senza ragione si può dimandarsi se, malgrado l'assenza di manifestazioni articolari, l'infermo non è e non resta per lungo tempo un reumatizzante, in una parola se il reumatismo non agisce allo stesso modo di certe malattie infettive, come la malaria o la sifilide (A. Garrod).

La *professione e le abitudini* hanno pure una certa parte nella comparsa del reumatismo articolare acuto. Senator ha ammesso la più grande frequenza del reumatismo nei cocchieri, negli impiegati ferroviarii, nei fuochisti, nei fattorini postali, nei cuochi. I domestici, i garzoni droghieri e quelli dei mercanti da vino costituiscono senza dubbio la classe più comune in cui si osserva, negli ospedali di Parigi, il reumatismo articolare acuto.

[Stimiamo utile riportare qui una tabella, in cui si legge, nella colonna *A*, la statistica dei morti, nel Regno, per reumatismo articolare acuto, divisi per sesso e per regioni, durante l'anno 1892, e nella colonna *B* abbiamo registrato la statistica degli infermi della stessa malattia curati negli ospedali civili del Regno nell'anno 1887, col numero degli ospedali che fornirono le notizie. Mancano in questa colonna gli ammalati trattati a domicilio, e quelli degli ospedali che non si curarono di fornire le notizie; inoltre, poichè in molte provincie, specialmente del mezzodì, la popolazione abborre dagli ospedali, le cifre riferite dànno solo una pallida idea della diffusione della malattia nel Regno, tanto più che, essendo questa una malattia la quale generalmente non conduce a morte per sè, ma guarisce, o produce la morte specialmente per le complicazioni cardiache, non ci è lecito dalla mortalità indurre la morbidità; solo possiamo dire che pel reumatismo articolare acuto morirono in Italia, nel 1891, 1023 persone e 784 nel 1892, rispettivamente il 0,3 - 0,3 per 10,000 abitanti. Si verifica così anche da noi quanto è detto nel testo, a pagina 7, che il numero dei casi di reumatismo varia molto, nella stessa regione, da un anno all'altro.

Inoltre da questa tabella risulta che il sesso femminile dà un maggiore numero di morti di questa malattia che non il maschile, per quanto questo, d'accordo con ciò che è detto nel testo, dia un numero maggiore di ammalati negli ospedali. L'affezione è quindi più grave nella donna che nell'uomo: in questo la mortalità è dell' 1,53 %, nella donna del 3,96 % (anno 1887). E questa differenza nella mortalità fra maschi e femmine non si può attribuire nemmeno alla ripugnanza da parte delle donne di farsi curare all'ospedale se non nei casi gravi, perchè, come si vede nella colonna *A*, anche nel 1892 la statistica, che comprende tutti i morti, tanto all'ospedale che a domicilio, dimostra pure una prevalenza nel sesso femminile, per quanto riguarda la mortalità per reumatismo articolare acuto. Qui non sono naturalmente registrati i morti per vizio cardiaco, che, come è noto, è frequente causa di morte in molti che hanno contratto tale affezione parecchi anni prima, durante un attacco di reumatismo articolare acuto.

Le provincie settentrionali d'Italia, il Lazio, gli Abruzzi, la Campania dànno il maggior contingente alla malattia.

	A Morti per reumatismo articolare acuto nel Regno Anno 1892		B Infermi curati negli Ospedali civili del Regno nel 1887 per reumatismo articolare acuto				Numero degli Ospedali che fornirono le notizie
			Totale		Morti		
	M.	F.	M.	F.	M.	F.	
Piemonte	40	42	765	357	13	15	165
Liguria	10	15	238	101	4	6	47
Lombardia	47	50	995	730	11	17	147
Veneto	31	34	171	87	2	12	74
Emilia	35	25	312	190	7	6	96
Toscana	25	22	425	257	8	11	71
Marche	21	8	107	51	2	1	88
Umbria	7	7	84	28	1	2	32
Lazio	12	11	345	107	7	2	84
Abruzzi e Molise	27	31	10	15	—	1	17
Campania	38	48	173	77	3	6	68
Puglie	26	20	125	27	—	1	59
Basilicata	8	12	5	4	—	—	10
Calabrie	21	29	42	25	1	1	19
Sicilia	17	30	108	82	2	4	101
Sardegna	15	20	54	7	—	—	11
TOTALE DEI SESSI	380	404	3,959	2,145	61	85	
TOTALE GENERALE	784		6,104		146		

Riferiamo ancora la statistica dei morti nel Regno, per reumatismo articolare acuto, divisi per sesso e per età, nell'anno 1891:

	Maschi	Femmine	Cifre proporzionali %
Dalla nascita a meno di un anno	13	12	2,45
Da 1 anno a meno di 5 anni	21	31	5,08
Da 5 a meno di 10 anni	38	28	6,45
Da 10 a meno di 20 anni	95	100	19,06
Da 20 a meno di 40 anni	117	145	25,61
Da 40 a meno di 60 anni	101	201	29,52
Da 60 a meno di 80 anni	56	54	10,75
Da 80 anni in su	2	5	0,69
Età ignota	1	3	0,39
TOTALE DEI SESSI	444	579	
TOTALE GENERALE	1,023		100,00

Da questa tabella appare come il reumatismo articolare acuto non risparmi nessuna età; la sua frequenza va crescendo cogli anni fino ai 60 anni, dopo

di che rapidamente declina; le cifre più alte, in Italia, si hanno dai 40 ai 60 anni, e poi dai 20 ai 40, e quindi dai 10 ai 20 anni.

Le professioni che diedero il maggior contingente alla malattia furono, di 319 morti di reumatismo articolare acuto dai 15 anni in su, quella degli agricoltori (133), dei braccianti e giornalieri (19), dei capitalisti e possidenti (19), e dei calzolai (13). Non diedero morti per questa malattia, nel 1891, i carbonai, gli spazzini e selciaroli, i tagliapietre, scalpellini e marmisti, i cavatori e minatori, i solfatari, i direttori di fabbriche, impresarii, assistenti ai lavori, i tessitori, i funai e canepini, i pellettieri, valigiai e sellai, i cappellai e berrettai, i caffettieri, liquoristi e birrai, i *cuochi* (*a*), friggitori e rosticcieri, i macellai, i calafati, i carrai, i vetrai, i lavoranti in polveri piriche e fiammiferi, i maniscalchi, i lavandai, i tipografi, i litografi, i legatori, i cartai, gli incisori, pittori, scultori, intagliatori e fotografi, gli orefici, gioiellieri ed orologiai, i tabaccai, gli scrivani, copisti e computisti, gli artisti drammatici e lirici ed i musicanti, gli avvocati, procuratori e magistrati, i medici e veterinarii, gli infermieri, i portieri, i *fattorini* e gli accenditori, le professioni girovaghe, i cenciaiuoli e rigattieri. I *cantonieri stradali e ferroviarii* diedero un morto di reumatismo nel 1891, i fabbri ferrai, meccanici, *fuochisti* e fonditori ne diedero nove, quattro i calderai, lattonieri, ottonai, ramai e stagnai, e due i *cocchieri* e vetturini. Come si vede molte professioni fra le più esposte alle influenze atmosferiche non diedero mortalità per questa malattia, o la diedero scarsa (S.)].

Insieme a queste cause generali ed individuali, bisogna ancora considerare le **cause predisponenti** dell'attacco. Tali sono il *raffreddamento* e soprattutto il raffreddamento dovuto all'acqua o ad una corrente di aria, mentre il corpo è in sudore. Lebert e Bouillaud dicono di aver riconosciuto questo fattore eziologico in più della metà dei casi.

È in seguito ad una pioggia che ha agito sul corpo riscaldato, in seguito ad una notte passata sulla terra umida, che l'infermo racconta di essere stato colpito da un attacco di reumatismo. Si spiega facilmente così perchè certe professioni predispongano manifestamente al reumatismo articolare acuto.

Insieme a ciò, la *fatica*, lo *strapazzo fisico*, hanno una parte importante ed aggiungono spesso la loro azione a quella del freddo umido; è quando il corpo trovasi in sudore dopo una grande fatica muscolare che sembra esser più facile contrarre un attacco di reumatismo articolare acuto; e, fatto interessante, esso si localizza abbastanza spesso primitivamente nel sito di minore resistenza, cioè nelle articolazioni che sono state spesso sottoposte ad un lavoro esagerato.

Finalmente, il *trauma* (Brugière-Villeneuve, Charcot, Potain, Verneuil) è spesso l'occasione dello sviluppo di un reumatismo articolare. Potain riferisce il caso di un operaio che, essendosi dato un colpo di martello su di un dito, ebbe un'artrite falangea, poi un'artrite dell'articolazione simmetrica, infine un reumatismo articolare acuto generalizzato. Senator ammette anche che una viva emozione morale può agire come un trauma e cita come esempio il caso di una giovane donna colpita da reumatismo articolare acuto l'indomani del giorno in cui, in un ballo, era stata molto spaventata dall'inizio di un incendio che, del resto, era stato rapidamente spento.

(*a*) [Abbiamo riferito in corsivo le professioni che nel testo, a pag. 9, sono indicate come predisponenti al reumatismo articolare acuto (S.)].

Sintomi.

Il reumatismo articolare acuto incomincia ordinariamente in modo insidioso, con malessere, stanchezza, dolori articolari vaghi, poi questi aumentano d'intensità ed allora si manifestano vere infiammazioni articolari.

Queste al principio risiedono spesso nelle articolazioni del collo del piede, poi guadagnano le ginocchia, indi gli arti superiori e si generalizzano più o meno. Non è solo questa generalizzazione delle flussioni articolari che caratterizza il reumatismo articolare acuto, ma è anche la loro estrema mobilità; esse passano da un giorno all'altro da una ad un'altra articolazione con una grande rapidità.

Le articolazioni colpite sono tumefatte; in corrispondenza di esse, la pelle è spesso ringonfiata o talvolta leggermente rosea, e la sinoviale articolare si presenta distesa da un versamento, per lo più poco abbondante.

I dolori sono vivi, si risvegliano alla minima pressione o col più leggiero movimento; più intensi la notte che il giorno, essi strappano spesso delle grida all'infermo, che presenta allora un aspetto molto caratteristico. Egli è infossato nel suo letto, col corpo immobile, incapace di ogni movimento, mentre lo sguardo conserva tutta la sua lucidità ed intelligenza; la testa, la fronte, il corpo son coperti di sudore di odore acidulo, un po' acre, affatto speciale del reumatismo articolare acuto.

La febbre è viva, intensa, raggiunge ordinariamente 38°,8, 39° o più nei casi acuti; il polso è pieno, spesso dicroto, moderatamente frequente. La respirazione è larga, facile, la lingua umida, spesso saburrale, la costipazione abituale, le urine scarse e sedimentose. Tranne violenti dolori da parte delle articolazioni, l'infermo non si lamenta di nulla, nè di cefalalgia, nè di angoscia respiratoria.

L'evoluzione varia secondo i casi; ora infatti la malattia è acuta; tutte le grandi articolazioni sono prese non simultaneamente, ma le une dopo le altre; ora la malattia è benigna, abortiva, non dura che alcuni giorni e si limita a pochi dolori localizzati in una o due articolazioni.

A poco a poco, i fenomeni articolari si attenuano, la temperatura diminuisce progressivamente e la convalescenza si stabilisce lentamente, spesso interrotta, quando la malattia non è curata o non lo è abbastanza a lungo, da recidive; quasi sempre essa è abbastanza lunga e dura per parecchie settimane, poichè, più di ogni altra malattia, il reumatismo determina molto rapidamente un grado pronunziato di anemia.

In altri casi, il reumatismo articolare acuto non termina così favorevolmente; è soprattutto nelle forme gravi, con temperature elevate, che si vedono sopravvenire complicazioni diverse; l'endocardio, il pericardio, le pleure, il polmone, il cervello, ecc., possono essere affetti a loro volta, e dànno luogo a manifestazioni gravi le quali, meglio di ogni altra malattia, fanno comprendere ciò che gli antichi designavano col nome di metastasi. Vediamo ora un po' più da vicino come si presentano questi diversi sintomi.

Modo d'inizio. — L'invasione del reumatismo è raramente subitanea, ed è solo in casi eccezionali che la malattia incomincia bruscamente, ad esempio come un accesso di gotta acuta.

Sono ora i fenomeni locali, ora i fenomeni generali che aprono la scena degli accidenti. Così, un infermo risentirà per alcuni giorni un po' di stanchezza muscolare o di rigidità negli arti, difficoltà nei movimenti, o dolori vaghi manifestantisi sotto forma di lombaggine o di pleurodinia.

Nel secondo caso, il malessere è stato generale e si sarebbe potuto credere all'apparizione di un'influenza, di una febbre sinoca, di un imbarazzo gastrico; è così che l'infermo, prima della comparsa dei dolori, ha sofferto, per alcuni giorni, di una corizza, di un'angina (*a*), di una leggiera bronchite.

Il primo modo d'inizio sembra essere il più comune, ed è con dolori alle estremità che si annunzia generalmente la prossima comparsa del reumatismo articolare acuto, dolori spesso molto vaghi, leggieri, e che non possono in alcun modo far prevedere quale sarà la gravità ulteriore della malattia. Un ammalato che, soffrendo leggermente, attendeva ancora alle sue occupazioni, uno, due giorni prima della sua entrata all'ospedale, presenta in questo momento una temperatura elevatissima e manifestazioni articolari intense.

Notiamo infine che, secondo alcuni autori, questo periodo iniziale può essere abbastanza prolungato; per parecchi giorni si è constatata una elevazione considerevole della temperatura, malessere generale, prima dell'apparizione dei sintomi articolari; in una parola, la *febbre reumatica* potrebbe, in una certa misura, essere indipendente dalle manifestazioni articolari. Questi casi sono in verità affatto eccezionali.

Artrite reumatica. — Quando si manifestano i sintomi articolari, essi presentano i caratteri proprii alle artriti infiammatorie.

Il *rossore* dei tegumenti vicini è abbastanza generalmente poco accentuato; si tratta di una colorazione rosea, un po' diffusa, che si localizza soprattutto in corrispondenza delle articolazioni ricoverte da tegumenti di spessezza poco considerevole; lo si osserva anche in corrispondenza dei polsi, delle articolazioni delle falangi fra loro, in corrispondenza del collo del piede, soprattutto alla faccia interna ed alla superficie dorsale del piede.

Limitato più comunemente alle parti che corrispondono all'interlinea articolare, questo rossore si diffonde ugualmente lungo le sinoviali peritendinee, particolarmente in corrispondenza dei tendini dei muscoli estensori delle dita.

L'articolazione stessa è la sede di una *tumefazione* più o meno pronunziata in rapporto col grado della flussione, tumefazione che dipende dalla congestione delle parti molli ed anche dal *versamento* che si è prodotto nella sinoviale articolare. Ordinariamente questo versamento è molto moderato, ed è solo nelle articolazioni assai superficiali, come il ginocchio, che se ne può riconoscere la presenza.

Se si applica la mano in corrispondenza dell'articolazione, si constata che questa presenta una sensibile elevazione della temperatura locale, la quale può oltrepassare la temperatura dell'articolazione simmetrica di parecchi decimi di grado.

Il segno dominante, nel reumatismo acuto, è il *dolore;* esso è spesso intollerabile, atroce, dice Sydenham, e il minimo movimento che vuole eseguire l'infermo, la minima pressione esercitata sulle articolazioni affette lo risveglia in alto grado. Per questo l'ammalato si studia di mantenersi in una mobilità assoluta, solo mezzo di calmare le sue sofferenze.

(*a*) [V. in proposito l'interessante Memoria di E. Roos: Ueber rheumatische Angina (*Polyarthritis anginosa*); *Berl. klin. Woch.*, nn. 25-26, 1894 (S.)].

Se si osserva bene l'attitudine del paziente, si vede che egli cerca istintivamente di situare le sue articolazioni in tale posizione che i muscoli e i legamenti sieno nel più completo rilasciamento. Egli resta disteso nel suo letto, con gli arti superiori leggermente allontanati dal corpo, con gli avambracci un po' flessi, con le dita allontanate le une dalle altre. Quanto agli arti inferiori, essi prendono la situazione particolare alle malattie articolari dell'anca o del ginocchio, cioè la flessione e la rotazione della coscia in fuori e la flessione della gamba sulla coscia.

Analizzando da vicino i caratteri del dolore, come ha fatto così bene Lasègue, si constata che il massimo del dolore ha sede, non in corrispondenza dell'articolazione propriamente detta, ma in corrispondenza delle parti fibrose, dei tendini o lamine tendinee inserite sulle estremità ossee. " Non vi ha dolore intra-articolare nel reumatismo acuto „, dice Lasègue, e questo distinto clinico aggiunge: " Ne volete delle prove? Quando si urta il letto di un ammalato di reumatismo, quando passando vicino a lui si fa vibrare il suolo sotto i proprii passi, se, a più forte ragione, si urta inavvertentemente uno degli arti ammalati, ciò può bastare per istrappare delle grida; il paziente, nella tema di una sofferenza più acuta, cerca con una contrazione dei muscoli di immobilizzare le articolazioni, e perciò soffre dippiù „.

La sagace osservazione di Lasègue si verifica anche nel modo seguente: se, con molte precauzioni ed a condizione che l'infermo sia assolutamente passivo, si imprimono movimenti diversi all'articolazione affetta — avendo cura, beninteso, di non esagerarne l'ampiezza — si constata che tutti questi movimenti si eseguono senza il menomo dolore. È questo un carattere che aveva per Lasègue una grande importanza clinica, poichè le stesse manovre erano inapplicabili alle artriti di altra natura, come le artriti chirurgiche o blenorragiche.

Oltre i fenomeni dolorosi localizzati ai tessuti articolari o peri-articolari, si osservano ancora *disturbi della sensibilità cutanea.* È così che la sensibilità al tatto o al dolore può essere notevolmente diminuita o invece esaltata. Vi è anche modificazione nelle sensazioni termiche; ordinariamente la sensibilità al freddo è diminuita, mentre è esagerata la sensibilità al calore.

Più ancora di queste diverse sensibilità, la sensibilità elettrica è notevolmente diminuita; così Barbillon (1) ha dimostrato che la sensibilità faradica è molto diminuita o interamente abolita, non solo in vicinanza dell'articolazione ammalata, ma anche su tutta la superficie del membro reumatizzato. Drosdoff afferma anche che questi disturbi della sensibilità faradica possono osservarsi prima che si manifesti alcun segno d'infiammazione articolare.

E ad un'azione del virus reumatico sui tegumenti e sui nervi periferici che bisognerebbe attribuire questi diversi disturbi della sensibilità generale (Barbillon).

Oltre il dolore, l'artrite reumatica possiede anche un altro carattere importante, ed è la *mobilità e la rapidità di evoluzione* della flussione. Infatti, secondo E. Besnier, la durata di ciascuna delle artropatie non è che di 4 a 8 giorni. Però, malgrado la scomparsa dei dolori vivi, malgrado la guarigione apparente, persiste quasi sempre un po' di addolentamento e di difficoltà e può prodursi subitamente una nuova flussione con una intensità simile alla prima. Comunque sia, questa brusca scomparsa del dolore, del gonfiore e della tume-

---

(1) Barbillon, De l'état de la sensibilité cutanée dans le rhumatisme articulaire aigu; Thèse de Paris, 1887.

fazione articolari, scomparsa che può avvenire da un giorno all'altro, non costituisce uno dei caratteri meno importanti dell'artrite del reumatismo.

Per lo più un numero relativamente piccolo di articolazioni sono prese simultaneamente; il fatto più comune è che la flussione reumatica si produce successivamente su di un gran numero di punti.

Tutte le articolazioni non sono prese con la stessa frequenza e, in generale, sono le grandi articolazioni quelle che vengono colpite a preferenza delle altre; a questo riguardo tutti gli autori sono di accordo, ma nessuna articolazione, neanche la sinfisi pubica o le articolazioni sacro-iliache o neppure le articolazioni della laringe (Schützenberger, Hirsch) sono rispettate.

Friedländer ha cercato di precisare l'ordine secondo il quale le articolazioni sarebbero colpite; sarebbero dapprima i piedi, poi le ginocchia, le anche, all'arto inferiore; all'arto superiore, le spalle, i gomiti, i polsi, le mani, ma quest'ordine d'invasione è ben lontano dal presentarsi sempre con la stessa regolarità. Spesso le articolazioni simmetriche sono prese simultaneamente, ma non si può stabilire una regola assoluta.

Forse bisogna vedere nella particolare localizzazione di un reumatismo anteriore una predisposizlone speciale all'apparizione di un nuovo attacco e alla sua localizzazione nella stessa articolazione? Forse anche le articolazioni che si stancano più delle altre sono esposte dippiù a una localizzazione in esse del virus reumatico? (Peter, Simpson). Sembra che talvolta sia così.

Il *grado di frequenza* secondo il quale sono abitualmente invase le articolazioni è il seguente, al dire di Lebert: ginocchio, collo del piede, spalla, polso, gomito, anca. Secondo Hirsch, il collo del piede sarebbe più frequentemente affetto del ginocchio; è questa anche l'opinione di A. Stoll. Al dire di questo autore, ecco la proporzione secondo la quale furono affette le diverse articolazioni in una lunga serie di casi di reumatismo di cui egli ha fatto la statistica:

Collo del piede	27,8	per 100
Ginocchio	17,9	»
Polsi	9,6	»
Spalla	6,2	»
Anca	4,1	»
Metatarso	3,7	»
Gomito	2,2	»
Metacarpo	1,2	»
Dita del piede	0,8	»
Dita della mano	0,8	»

Come si vede, le articolazioni degli arti inferiori hanno una tendenza molto marcata ad essere affette dal reumatismo, se si paragonano con quelle dell'arto superiore. Aggiungiamo infine che, in questa stessa statistica, il lato destro era affetto 53,16 volte; in 48,45 casi si trattava del lato sinistro.

Sintomi generali. — La *febbre* è un sintoma costante del reumatismo articolare acuto; *essa è in rapporto abituale con l'intensità e col numero delle flussioni articolari, come anche con lo sviluppo o coi progressi delle complicazioni viscerali.*

Questa dipendenza della febbre reumatica dalle manifestazioni locali della malattia non è però assoluta e per parecchi autori, per Kahler (1) partico-

(1) Kahler, *Soc. imp.-reale dei medici di Vienna*, 24 ottobre 1890, in *Sem. méd.*, 1890, p. 400.

larmente, la febbre reumatica potrebbe manifestarsi allo stato isolato, sia prima, sia dopo lo sviluppo di manifestazioni articolari o viscerali. Kahler riferisce anche l'osservazione di una giovanetta nella quale, in ragione della intensità dei sintomi febbrili, si era fatta la diagnosi di febbre tifoidea allorchè comparvero, dopo otto giorni, una tumefazione del ginocchio e del piede sinistro; la medicazione salicilica fece rapidamente scomparire tutti gli accidenti.

Senza negare la possibilità di simili fatti, bisogna riconoscere che essi sono affatto eccezionali e che non si oppongono alla legge generale la quale subordina la febbre alle manifestazioni articolari o viscerali. Bisognerà adunque ricordarsi che, ogni volta che le manifestazioni articolari sono o poco numerose o poco intense, allorchè la febbre si mantiene a un grado elevato, si deve temere lo sviluppo di una lesione viscerale, latente forse al momento dell'esame dell'infermo.

La temperatura si eleva a partire dall'inizio della malattia in modo graduale e in pochi giorni raggiunge il suo massimo, a meno che nel decorso del reumatismo non appariscano nuovi attacchi articolari o gravi complicazioni viscerali.

Nei casi semplici, senza complicazioni viscerali, la temperatura raggiunge 39°,5 o anche 40°, ma si mantiene raramente a quest'altezza e presenta invece remissioni diurne che possono abbassare la temperatura fino a 38°,5, 38° o anche 37°,5. La prognosi è tanto più favorevole e la durata della malattia sarà tanto più breve quanto più accentuate sono queste remissioni. È adunque questo un elemento di grande importanza ed ogni volta che il termometro si mantiene vicino ai 40° senza remissione, vi sarà pericolo, poichè sono a temersi le complicazioni viscerali, specialmente gli accidenti cerebrali.

Quando il reumatismo assume una forma leggiera, quando è preso un piccolissimo numero di articolazioni o quando sono colpite leggermente, la temperatura può allora mantenersi ad una cifra poco elevata, 38°, 37°,5, e non raggiungere che in via assolutamente eccezionale e per caso, una o due volte nel corso della malattia, il grado di 39.

In realtà, la curva termometrica del reumatismo acuto è irregolare, soggetta a variazioni talvolta inesplicabili; non ha niente di ciclico come quella della febbre tifoidea o di qualunque altra malattia infettiva, e se ordinariamente presenta rapporti intimi con le manifestazioni viscerali o articolari, non è meno vero che si può dire con Charcot che vi è un'incognita la quale sfugge ad ogni serio apprezzamento. L'idea che ci facciamo oggi della natura infettiva del reumatismo acuto ci fa comprendere, in una certa misura, questa febbre che non è sempre e necessariamente in rapporto con le manifestazioni articolari o viscerali. Ciò che può dirsi è che la gravità dei fenomeni articolari o viscerali indica l'intensità del processo morboso, è che l'elevazione della temperatura costituisce un altro fattore importante della prognosi, e che, se generalmente si vedono questi due fenomeni andare di pari passo, non ne segue però che essi debbono sempre presentare un parallelismo assoluto.

Friedländer ha voluto spingere le cose più oltre ancora ed ammettere che il reumatismo acuto abbia un decorso ciclico e che la sua curva termometrica presenti una regolarità perfetta: un periodo di aumento, un periodo di stato, una terza fase di decrescenza che si fa in modo graduale, il tutto svolgendosi in otto o quindici giorni. Lo studio clinico del reumatismo non permette però di ammettere queste idee come rispondenti alla maggioranza dei fatti.

Il *polso* non presenta caratteri molto particolari negli individui affetti da reumatismo acuto; è pieno, assai facilmente depressibile, spesso dicroto e

presenta variazioni parallele alla temperatura, battendo, secondo i casi, da 90 a 120 volte al minuto.

Le complicazioni cardiache non modificano i caratteri del polso come si potrebbe credere; una endocardite, una pericardite possono, nel momento della loro evoluzione, determinare un acceleramento del polso, ma questa frequenza non è veramente spiccata che quando la complicazione ha una particolare tendenza a farsi grave.

I *sudori* costituiscono uno dei fenomeni più notevoli del reumatismo articolare acuto; sono spesso abbondanti, continui o non si manifestano che durante la notte, coprendo di goccioline il volto e gli arti dell'infermo. Il loro odore insipido, acidetto, è molto conosciuto e questo carattere ha anche la sua importanza diagnostica.

Si è spesso scritto che il sudore di tali ammalati era acido, ed è su questo carattere che Todd aveva fondato una patogenesi del reumatismo: egli credeva che l'acido lattico formato in eccesso nell'organismo e che si eliminava col sudore fosse la causa prossima degli accidenti reumatici. Ora, non si è rinvenuto l'acido lattico nel sudore degli infermi (Lehmann); dippiù, Besnier ha constatato che la reazione del sudore era molto più spesso neutra che acida, quando si aveva avuto cura di lavare precedentemente la cute e di esaminare solo il sudore escreto di recente.

L'acidità che si constata talvolta dipende dalle fermentazioni acetica, formica, butirrica che si fanno in corrispondenza della pelle a contatto dei prodotti epidermici in via di desquamazione.

I sudori si accompagnano spesso a *sudamina*, quando sono abbondanti, ed allora, se la temperatura resta elevata, costituiscono un prezioso elemento di prognosi. Come dicono tutti i clinici, bisogna diffidare dei reumatismi con sudori profusi.

Le *epistassi* sono abbastanza frequenti nel corso del reumatismo.

I *disturbi della digestione* sono poco pronunziati; la lingua è generalmente larga, piatta, saburrale, l'*appetito* molto diminuito, la costipazione abituale.

Le *urine* presentano i caratteri delle urine febbrili; sono poco abbondanti, non sorpassano generalmente la quantità di un litro, al massimo; sono colorate, talvolta torbide, di una densità da 1020 a 1030, e se la proporzione delle materie estrattive, urea, acido urico, sembra relativamente aumentata, non lo è in modo assoluto; tutto al più si constata una proporzione un po' più forte della normale.

Nel momento della convalescenza, le urine divengono più chiare, più abbondanti, di reazione più debolmente acida; è un indizio che la malattia è arrivata al suo periodo di crisi.

Si trovano, in altri casi, elementi anormali nell'urina; così si è notata l'*albuminuria* come abbastanza frequente (Chéron); ora è poco abbondante: è l'indizio di una congestione renale, di una nefrite leggiera di origine reumatica; ora esiste in grande quantità e costituisce uno dei principali sintomi della *nefrite reumatica*, complicazione rara ma seria del reumatismo.

Von Jaksch ha notato la *peptonuria* nel corso della malattia; Jaffé, Hayem e Tissier l'*urobilinuria;* in nessun'altra piressia, dice quest'ultimo autore, l'urobilinuria è così abbondante. " Bisogna senza dubbio, egli aggiunge, riferirla ad una modificazione nutritiva delle cellule epatiche, prodotta dal passaggio nell'organo di sostanze piretogene e forse di organismi inferiori. Se è il grado di lesione del fegato che misura la deviazione della funzione biliare, è quello della deglobulizzazione che ne regola l'intensità; ora, si sa come questa è notevole nel reumatismo ".

Finalmente Hayem (1), poi Robin, hanno riferito dei casi di *emoglobinuria* nel reumatismo, emoglobinuria che essi attribuiscono non ad una dissoluzione dell'emoglobina nel siero sanguigno e al suo passaggio nelle urine, ma ad una congestione renale, ad un'alterazione primitiva del rene di ordine reumatico. La patogenesi di questo accidente sarebbe quindi ben differente da quella dell'emoglobinuria parossistica detta *a frigore*.

Il reumatismo, in tutto il corso della sua evoluzione, si riflette poco sullo stato generale, nel senso che l'intelligenza è assolutamente libera e intatta, malgrado l'elevazione della temperatura, i vivi dolori articolari. Al contrario, più di qualunque altra malattia acuta, esso determina rapidamente un'anemia spesso molto pronunziata che ricorda quella che producono le emorragie abbondanti; la febbre, la decolorazione dei tegumenti avevano fatto dare al reumatismo dagli antichi autori la denominazione di " febbre bianca „, di *febris pallida*.

Manifestazioni viscerali del reumatismo articolare acuto.

Ordinariamente, il reumatismo è contrassegnato esclusivamente dalla febbre e dalle artriti, ma talvolta si vedono nello stesso tempo sopravvenire complicazioni viscerali diverse, le quali sono senza dubbio vere manifestazioni della malattia reumatica.

Se esse hanno, come le artriti, la maggior parte dei caratteri che noi conosciamo, la mobilità, la flussione, questi caratteri sono però molto meno accentuati che per le manifestazioni articolari. Non ha detto Chauffard, parlando delle cardiopatie reumatiche, che fissandosi sulle sierose cardiache l'infiammazione reumatica perdeva in certo modo la sua mobilità, la sua incostanza flussionale, la sua innocuità relativa? Lasègue, in termini più immaginosi, diceva: " Il reumatismo acuto lecca le articolazioni, la pleura, le meningi anche, ma morde il cuore „.

Infatti, se la lesione articolare del reumatismo è benigna in sè stessa, le complicazioni viscerali possono aggravare la prognosi, non solo perchè sono l'indice di una infezione più profonda dell'organismo, di una maggiore virulenza del veleno reumatico, ma anche perchè, come lesioni, possono per sè stesse determinare la morte.

Ciò significa che ordinariamente le complicazioni viscerali del reumatismo appartengono alle forme gravi di questa malattia.

Nella generalità dei casi, esse accompagnano o seguono da vicino le manifestazioni articolari; molto più raramente le precedono.

I.

REUMATISMO CARDIACO

Le complicazioni cardiache del reumatismo sono tra le più frequenti e le più gravi.

Prima della scoperta dell'ascoltazione e della percussione, l'esistenza di cardiopatie nel decorso del reumatismo non potendo essere dimostrata che

(1) Hayem, Hémoglobinurie dans le cours d'un rhumatisme articulaire aigu; *Bull. Soc. méd.*, 10 febbraio 1888.

con le constatazioni anatomiche ovvero quando l'affezione cardiaca assumeva un andamento di gravità affatto eccezionale, non è da meravigliare che durante tutto l'ultimo secolo non si sia parlato delle manifestazioni cardiache del reumatismo.

Pitcairn (1788) però alla fine del XVIII secolo aveva, come narra Baillie (1797), l'abitudine di far notare agli allievi dell'Ospedale St-Barthélemy la coesistenza di affezioni cardiache nel corso del reumatismo; nel 1808, sir David Dundas riferisce, da parte sua, un gran numero di casi di malattie dell'endocardio e del pericardio, sviluppatesi durante il reumatismo articolare acuto. Odier (di Ginevra), nel 1803, richiama ugualmente l'attenzione su questo fatto, sia nei suoi corsi, sia nel suo *Manuel de médecine pratique*, poi Wells, poi Kreysig notano implicitamente questa coincidenza.

Uno di quelli che prima di Bouillaud hanno meglio conosciuto e descritto le complicazioni cardiache del reumatismo articolare acuto è certamente Mathey (di Ginevra) nel 1815, ma bisogna riconoscere che è veramente a Bouillaud che noi dobbiamo la conoscenza più completa di tutti questi fatti. Ascoltando sistematicamente con la più grande attenzione tutti gl'infermi di reumatismo articolare acuto, egli arrivò a dimostrare che la coesistenza di lesioni endocardiche e pericardiche con questa affezione era molto più frequente che non si pensasse; nel 1835 (1) egli diceva: " L'endocardite e la pericardite, questo doppio reumatismo del tessuto fibro-sieroso del cuore, vanno quasi sempre insieme ".

Nel 1836, indi nel 1840 (2), egli formulò le leggi così conosciute, dette leggi di coincidenza delle infiammazioni del cuore col reumatismo articolare:

1° Nel reumatismo articolare acuto, violento, generalizzato, la *coincidenza* di una endocardite, di una pericardite o di una endo-pericardite è la *regola*, la *legge*, e la non-coincidenza l'eccezione.

2° Nel reumatismo articolare acuto, leggiero, parziale, apiretico, la *non-coincidenza* di una endocardite, di una pericardite o di una endo-pericardite, è la regola e la *coincidenza* l'eccezione (*a*).

Queste due leggi, quantunque forse troppo assolute, non sono però meno l'espressione abbastanza vera della immensa maggioranza dei casi, e si può dire, senza tema d'ingannarsi, che circa nella metà dei casi di reumatismo articolare acuto il cuore è affetto in un grado qualunque.

Altri autori hanno esagerato la legge di Bouillaud; Pidoux, tra gli altri, dice: " Non mi ricordo di aver visto un reumatismo acuto e generalizzato senza un grado qualunque di affezione cardiaca, e considero questa affezione tanto essenziale alla malattia, quanto le artriti stesse ".

Besnier crede pure che il cuore sia sempre colpito in un modo qualunque nel reumatismo articolare acuto febbrile.

Come fa notare Homolle nel suo articolo Rhumatisme del *Dictionnaire de médecine et de chirurgie pratiques*, vi ha in questo modo di giudicare i fatti una larghissima parte d'interpretazione, poichè spesso è assolutamente impossibile dimostrare nel reumatismo articolare acuto l'esistenza certa di una

(1) Bouillaud, Traité clinique des maladies du cœur, 1835, t. II, p. 231.

(2) Bouillaud, Traité clinique du rhumatisme articulaire, 1840.

(*a*) [Molti fatti clinici sono contrarii a queste leggi, intese in senso letterale ed assoluto. Citiamo fra gli altri, solo pro memoria, quello di P. Moscato: Un caso di endocardite precoce nel reumatismo articolare acuto; *Arch. it. di Clinica med.*, 1892, puntata IV. Qualunque medico del resto ha visto spesso casi lievi di reumatismo con endocardite, e più raramente casi gravi senza endocardite (S.)].

complicazione cardiaca qualunque, a meno di attribuire all'eccitabilità cardiaca un valore semeiologico che essa non deve avere.

Se ora esaminiamo le statistiche per fissare la frequenza delle complicazioni cardiache nel corso del reumatismo acuto, troviamo contraddizioni numerose tra i diversi autori; non dipende ciò dal fatto che non si è d'accordo sempre sul valore della parola reumatismo, dal fatto che sotto tale denominazione si comprendono forse casi molto differenti, o finalmente da ciò che non si è sempre d'accordo su quello che bisogna considerare come la prova assoluta della esistenza di una endocardite?

Comunque sia, le divergenze sono grandi, poichè Lebert e Kopff non ammettono che una proporzione di complicazioni cardiache, l'uno di 23,6 per cento, l'altro di 25,8, mentre Hirsch ne ha constatato l'esistenza in 51,7 per 100 e Schott in 42,9 per 100 dei casi.

In una statistica recente, Stoll arriva alla proporzione minima di 18,84 per 100; [Maragliano, su 364 ammalati, osservò l'endocardite solo nel 5 % (S.)].

Per ciò che riguarda la frequenza relativa dell'endocardite e della pericardite, le divergenze sono almeno altrettanto grandi; per l'endocardite la frequenza varia da 50 per 100 (Bouillaud, Fuller, Latham, ecc.) a 20-28 per 100 (Bamberger, Jaccoud) fino a 9 per 100 (Wunderlich).

La pericardite si osserverebbe su 100 casi 13 volte (Chambers), 20 volte (Hache, Wunderlich, Leudet, Sibson), 54 e 75 volte (Williams, Ormerod, Taylor).

Ecco la statistica recente di Stoll:

Endocardite di una sola valvola	2,4	per 100
Endocardite di parecchie valvole	9,2	»
Endocardite e pericardite	4,04	»
Pericardite	3,2	»

Questa statistica ci sembra certamente al disotto della verità e crediamo che le proporzioni di Hirsch (endocardite: 36,6 per 100; endo-pericardite: 12,5; pericardite: 26,6) e di Schott (endocardite: 30,4 per 100; endo-pericardite: 9,2; pericardite: 3,3) si avvicinino di più alla realtà dei fatti ed a ciò che ammettiamo in Francia, ove si considera l'endocardite come molto più frequente della pericardite.

Facendo la media delle diverse statistiche pubblicate in Francia, ed all'estero, si può dire in modo generale che la pericardite si osserva circa in 10 per 100 dei casi, l'endocardite in 30 per 100, l'endo-pericardite 15 volte circa su 100 casi.

Questa proporzione, del resto, ha un valore assai relativo, per le grandi divergenze tra i diversi autori.

Alcune condizioni sembrano predisporre allo sviluppo delle complicazioni cardiache nel reumatismo acuto. Così, non vi è dubbio che i bambini vi sieno più soggetti degli adulti; H. Roger, Claisse, Picot, Cadet de Gassicourt l'hanno ben dimostrato; Bouillaud non diceva forse, molti anni or sono, che il cuore dei bambini si comportava come un'articolazione? L'*età* è quindi una causa che, in larga misura, predispone alle manifestazioni viscerali del reumatismo e soprattutto alle complicazioni cardiache. Esse sono specialmente frequenti fino all'età di 25 anni e si osservano molto spesso dopo questo periodo della vita.

Il *sesso* ha una parte meno importante e mal determinata; così Fuller ammette che le donne sieno più degli uomini predisposte allo sviluppo della pericardite, mentre Church crede precisamente il contrario.

Altre cause più o meno oscure sono state invocate per ispiegare la predisposizione di certi individui alle localizzazioni cardiache del reumatismo; così De Giovanni, poi Zaniboni hanno notato che i reumatizzanti a tipo antropometrico speciale, quelli soprattutto la cui cassa toracica è corta e grossa, sono più soggetti degli altri a queste complicazioni cardiache.

Infine bisogna riconoscere che le variazioni di frequenza delle manifestazioni cardiache del reumatismo non trovano sempre una spiegazione sufficiente e si è autorizzati, in una certa misura, a invocare un grado variabile di virulenza secondo le epidemie. Besnier, Senator hanno notato che queste complicazioni possono essere notevolmente meno frequenti e meno gravi in un dato momento anzichè in un altro.

Anatomia patologica. — L'infiammazione reumatica delle sierose cardiache si localizza sia sull'endocardio, sia sul pericardio, sia su tutti e due insieme.

La *valvola mitrale* è la sede di predilezione dell'endocardite, poi vengono le *valvole sigmoidee* dell'aorta, eccezionalmente la *valvola tricuspide* (Damaschino, Lebert), le valvole polmonari non sono per così dire mai prese.

In corrispondenza della valvola mitrale, la lesione è caratterizzata da una leggera tumefazione del margine libero; così si osservano, " un po' al disopra del margine libero, sul limite della rete vasale, alla faccia auricolare della valvola mitrale, alla superficie auricolare delle valvole sigmoidee, numerose sporgenze villose, disposte in modo da rassomigliare a delle ghirlande regolari e continue " (1).

In corrispondenza di queste sporgenze, si deposita spesso un tenue strato di fibrina che è suscettibile talvolta di formare dei piccoli embolismi.

Queste vegetazioni, o piuttosto queste sporgenze, quasi microscopiche, costituite da tessuto embrionale e da fibrina, possono risolversi e scomparire, ma anche, come accade ordinariamente, organizzarsi e trasformarsi in tessuto fibroso che deforma le valvole, le salda le une alle altre e dà così origine alle lesioni valvolari, residuo indelebile di una endocardite reumatica pregressa.

La *pericardite*, la cui descrizione anatomica si troverà in un'altra parte di quest'Opera, presenta tutti i caratteri della pericardite acuta, reticolo fibrinoso della superficie, essudato siero-fibrinoso, ecc.

Quanto alla *endocardite vegetante* o *ulcerosa*, di cui alcuni casi sono stati riferiti da Senhouse Kirkes, Charcot, Hérard e Desplats, ecc., essa appartiene piuttosto a certi reumatismi secondarii i quali del reumatismo articolare acuto non hanno che l'apparenza e che entrano nella classe dei reumatismi infettivi.

Ricordiamo ancora, come curiosità anatomiche manifestantisi nel decorso del reumatismo cardiaco, i *coaguli intercardiaci*, che possono talvolta determinare degli embolismi, le *lesioni del miocardio*, ecc.

L'*aortite acuta*, benchè rara, è però meno eccezionale.

Sintomi. — *Data di apparizione delle cardiopatie.* — Le manifestazioni cardiache del reumatismo compariscono in epoche variabili; possono essere *precoci*, nei casi gravi, o *tardive*, ovvero infine precedono di alcuni giorni le manifestazioni articolari (Graves, Stokes, Gubler, Trousseau, Jaccoud); è l'endopericardite *preartropatica;* Martineau e Jaccoud hanno riferito ognuno il caso curioso di una endocardite che ha preceduto di quindici giorni gli accidenti articolari.

---

(1) Lancereaux, Traité d'anat. path., t. II, p. 734.

Ordinariamente è nel periodo di stato, nel primo o nel secondo settenario della malattia, che si manifestano le complicazioni cardiache.

L'inizio della *endocardite reumatica* non ha spesso niente di particolare; ora la malattia non si manifesta che con i segni fisici di ascoltazione, ora è caratterizzata da una *leggera ansia* o da una certa *oppressione nella regione cardiaca.*

Mentre le manifestazioni articolari sono calmate, la febbre è già caduta, questa si riaccende nel momento in cui si sviluppa l'endocardite; ovvero anche, se non si era avuta la defervescenza, essa persiste, quantunque i sintomi da parte delle articolazioni sieno in gran parte scomparsi.

Il *polso* è pieno, duro, frequente, e l'infermo si lamenta appena di una leggera cefalalgia, di insonnia, di sogni penosi.

I *segni fisici* sono di gran lunga i più caratteristici, e, quantunque non dobbiamo qui insistere sulla descrizione di essi, che si trova riferita estesamente nel capitolo dell'endocardite acuta (V. vol. V, parte I, pag. 138), ne ricorderemo solo i caratteri principali: all'inizio, i suoni cardiaci divengono sordi, come velati; la durata dei suoni e delle pause tende ad uguagliarsi, mentre la contrazione si modifica nella sua forza. Ora, è come esagerata; ora invece è indebolita.

Duclos ha rilevato un segno che gli sembra caratteristico dell'imminenza di una endocardite: è il ritardo ($^1/_3$, $^1/_4$ di secondo) della pulsazione radiale sulla contrazione ventricolare.

Il *rumore di soffio* non comparisce generalmente prima di alcuni giorni; è quindi un sintoma tardivo; poichè la lesione si localizza il più spesso in corrispondenza della valvola mitrale, si ascolta nella regione della punta del cuore un soffio dolce, leggero, che comincia con l'impulso della sistole ventricolare, occupa la piccola pausa e finisce nel momento in cui compare il secondo suono normale.

Se la lesione si è localizzata in corrispondenza delle valvole sigmoidee dell'aorta, si sente allora un soffio dolce diastolico nel momento della chiusura delle sigmoidee, il cui massimo ha sede a destra dello sterno, verso il secondo spazio intercostale.

È abbastanza frequente trovare, all'esame del cuore, insieme coi segni della endocardite, dei sintomi di pericardite; l'esistenza della endo-pericardite in verità non è eccezionale. Talvolta anzi si trova soltanto la pericardite.

Ora l'attenzione è richiamata alla parte del cuore da una sensazione di peso o di dolore, di cui si lamenta l'infermo, in corrispondenza della regione precordiale, sensazione che si esagera con la pressione all'epigastrio, ovvero anche l'infermo accusa cardiopalmo; ora, invece, la sola ascoltazione permette di constatare l'esistenza di rumori morbosi. Il sintoma caratteristico è l'esistenza di un *rumore di sfregamento* superficiale, leggero o simile invece al rumore di scricchiolìo, di cuoio nuovo, sfregamento che si rileva soprattutto in una zona limitata della regione precordiale.

La pericardite ordinariamente persiste allo stato di pericardite secca per alcuni giorni, poi scompare; è solo in alcuni casi abbastanza rari che si produce un versamento.

Infine, eccezionalmente, l'infiammazione si complica a sintomi di *miocardite* o di *aortite* (1) (Bucquoy, Léger), o con crisi di *angina di petto* (Peter, Martinet).

---

(1) V. innanzi, l'*aortite acuta reumatica.*

La **diagnosi** dell'endocardite reumatica non è sempre facile a farsi con un esame superficiale, ed è specialmente con i *soffii extracardiaci*, così frequenti nel reumatismo articolare acuto, che si potrà confondere un soffio di endocardite o viceversa.

Il soffio extracardiaco, come ha ben dimostrato Potain, è un soffio mesosistolico che si sente un po' al disopra della punta del cuore e si propaga nell'ascella; questo soffio infine scompare o almeno si attenua molto quando si fa sedere l'infermo, mentre riprende la sua intensità nel decubito dorsale.

Le stesse considerazioni si applicano ugualmente ai soffii constatati alla base del cuore, detti rumori di soffio anemici, anemo-spasmodici (C. Paul), e che potrebbero facilmente essere confusi con un soffio dovuto ad una lesione organica.

L'evoluzione del reumatismo cardiaco, della endo-pericardite, è molto variabile; quando è poco accentuata, è suscettibile di guarigione; dopo alcuni giorni, i suoni del cuore riprendono il loro timbro normale, ma spesso questa lesione non guarisce interamente, l'endocardio resta affetto in modo definitivo; la lesione valvolare si è stabilita, e l'infermo porta un'affezione cardiaca, la cui evoluzione potrà durare talvolta quasi l'intera vita. Le statistiche sembrano provare, se provano qualche cosa, che 40 per 100 delle endocarditi reumatiche sono il punto di partenza di lesioni organiche del cuore.

II.

REUMATISMO PLEURO-POLMONARE

Le manifestazioni reumatiche delle vie respiratorie non sono eccezionali, venendo, in quanto a frequenza, immediatamente dopo le complicazioni cardiache.

Si osserva abbastanza frequentemente *corizza*, *tracheo-bronchite*, durante tutto il periodo piuttosto vago che precede l'apparizione dei dolori articolari. La *laringite* è molto più rara; per lo più si tratta di manifestazioni catarrali superficiali, poichè quasi tutti i casi di artriti laringee, che sono stati pubblicati, appartengono ai reumatismi secondari; però un caso di artrite cricoaritenoidea di origine reumatica è stato riferito da Ramon de la Sota y Lastra.

In alcuni casi si sono notati, nel corso del reumatismo articolare acuto, accidenti laringei gravi; tale è, per es., l'osservazione di Raymond (1): si tratta di una donna di 31 anno che, nel decorso di un reumatismo articolare acuto, fu presa da difficoltà e dolori nella deglutizione, e da raucedine. L'indomani, la dispnea era così intensa che si dovette praticare la tracheotomia. I dolori articolari, che erano scomparsi nel momento della dispnea, riapparvero quando questa si calmò.

Le manifestazioni pleuro-polmonari propriamente dette sono molto meno eccezionali.

A. **Manifestazioni polmonari.** — Esse prendono un andamento clinico variabile secondo i diversi casi, che permette di descriverne due tipi principali: 1° la *forma edematosa*; 2° la *forma pneumonica*.

---

(1) Raymond, *Gaz. méd. de Paris*, 17 luglio 1886.

I. — L'edema polmonare è stato descritto nel decorso del reumatismo articolare acuto da Houdé, da Ball e da Bernheim.

Di un tratto, spesso durante la notte, l'infermo è preso da soffocazione; l'ansietà, la dispnea sono intense; la tosse è frequente e si accompagna ad una espettorazione abbondante di sputi aerati, schiumosi, con qualche stria sanguigna.

L'ascoltazione rivela nel torace l'esistenza di numerosi rantoli di bronchite diffusa, in corrispondenza dei due polmoni, ma più spesso da un sol lato.

In poche ore, lo stato dell'infermo diviene estremamente grave; la faccia è pallida, coperta di sudori, le labbra sono violacee e l'infermo può soccombere rapidamente. Aran, poi soprattutto Bernheim (1), hanno riferito parecchi esempi di casi di edema acutissimo.

L'edema polmonare reumatico ha solo raramente questa estrema gravità; tutto si limita talvolta ad una moderata dispnea ed alla constatazione di un focolaio poco esteso di rantoli fini in un solo o nei due polmoni.

Questi accidenti, favoriti, sembra, dall'esistenza di complicazioni cardiache, possono tuttavia osservarsi indipendentemente da queste.

Sopravvenendo per lo più nel decorso di un attacco di reumatismo, essi possono, al dire di Lebreton (2) che ne ha fatto un eccellente studio, sopravvenire indipendentemente da ogni artrite ed esistere come manifestazione isolata.

II. — La pneumonite nel decorso del reumatismo è un fatto relativamente raro; Lebreton dà la proporzione di una pneumonite su 10 casi di reumatismo. Secondo lui, questa forma di reumatismo polmonare può sopravvenire durante un attacco di reumatismo articolare acuto, ma può anche esistere allo stato isolato e in questo caso allora, il trattamento col salicilato, col miglioramento rapido che determina nei sintomi, dimostra la vera natura dell'affezione polmonare.

Nel primo caso, l'inizio è spesso insidioso, si confonde con tutto l'insieme morboso presentato dall'infermo, e non è immediatamente che l'attenzione è richiamata da parte del polmone. Nel secondo caso, molto eccezionale del resto, l'inizio non potrebbe passare inavvertito.

Il reumatismo polmonare a forma pneumonica, essenziale o secondario, è caratterizzato da un certo numero di sintomi importanti. Il volto non è acceso, nè congesto come nella polmonite franca, è pallido invece; il corpo è bagnato da sudori abbondanti, dall'odore empireumatico così caratteristico del reumatismo.

I segni forniti dall'ascoltazione hanno, come tutte le manifestazioni reumatiche, un carattere di fugacità e di mobilità affatto particolare: un soffio constatato un giorno, in una regione localizzata di uno dei polmoni, scompare l'indomani, mentre si trovano segni nuovi in un punto fino allora sano.

Il soffio è generalmente largo, senza asprezza e si sente su di una grande estensione del polmone. Questi segni erano dei più caratteristici in un infermo che abbiamo osservato ultimamente, e che presentò successivamente lesioni ai due polmoni. Rantoli poco numerosi, soffio molto esteso, mobile, espettorato poco abbondante o nullo, rapida scomparsa dei sintomi, malgrado la loro apparente gravità, questi ci sembrano i principali sintomi di questa forma di reumatismo polmonare.

Il più spesso questi accidenti sopravvengono durante un reumatismo arti-

(1) Bernheim, *Clinique médicale*, 1877.

(2) Lebreton, Manifestations pulmonaires chez les rhumatisants et les arthritiques; Thèse de Paris, 1884.

colare, ma possono anche precedere le manifestazioni articolari; era questo il caso delle osservazioni di J. Besnier, Herzog e di Hirsch (1).

L'*anatomia patologica* della pneumonite reumatica deve ancora studiarsi; può supporsi che sia costituita più da lesioni d'iperemia e di congestione che da una vera epatizzazione.

B. **Manifestazioni pleuriche.** — La pleurite è senza dubbio più frequente della pneumonite nel decorso del reumatismo, e, come quest'ultima, si osserva più spesso quando il cuore, l'endocardio o il pericardio sono affetti anzichè quando restano sani. La statistica infatti dimostra che la predisposizione alla pleurite è specialmente grande quando il pericardio è leso; essa dimostra anche che, in tal caso, la pleurite è soprattutto frequente a sinistra e ciò si spiega facilmente con i rapporti anatomici del pericardio molto più estesi con la pleura del lato sinistro che con quella del lato destro.

Lange ha constatato che su 124 casi di pleurite, 49 volte era affetta la pleura sinistra, 19 volte la destra; 60 volte le due pleure.

La pleurite ordinariamente incomincia durante il reumatismo, ma può essere tardiva o invece precedere le manifestazioni articolari; è la *pleurite preartropatica.*

Essa è spesso insidiosa e non si constata che per l'esistenza di segni fisici; quindi la norma che s'impone, di ascoltare frequentemente l'ammalato durante l'attacco di reumatismo.

Il versamento è generalmente poco abbondante e si produce con grandissima rapidità; limitato man mano che si fa da false membrane, non segue le leggi della idrostatica e si raccoglie all'indietro del polmone; Lasègue, che ha meravigliosamente descritto la pleurite reumatica, la denominava pleurite a *loggie* (*en galette*).

In nessun'altra pleurite si ascoltano con maggior chiarezza il soffio velato, lontano, e l'egofonia.

La sua evoluzione è rapida e dopo 3 a 8 giorni il versamento è scomparso, a meno che l'altro lato non sia preso a sua volta, ciò che per così dire è la regola.

Si può ammettere una pleurite reumatica, fuori di un attacco delle articolazioni, cioè una pleurite come manifestazione esclusiva del reumatismo, secondo vogliono Lasègue, Seux? La cosa è possibile, ma non è ancora assolutamente dimostrata.

III.

MANIFESTAZIONI DEL REUMATISMO SUL SISTEMA NERVOSO

Nel corso o nella convalescenza del reumatismo articolare acuto possono sopravvenire manifestazioni nervose di ordine variabile; le une assumono un decorso rapidamente grave e sembrano alternarsi con gli attacchi articolari, le altre, a decorso più benigno, non si riattaccano forse direttamente al reumatismo propriamente detto e sopravvengono specialmente nella convalescenza. Tra le prime la manifestazione più comune è quella che si indica, in Francia almeno, col nome di reumatismo cerebrale.

---

(1) Hirsch, *Berl. klin. Wochens.*, n. 52, 1888.

Reumatismo cerebrale. — La possibilità di accidenti cerebrali gravi nel corso del reumatismo articolare acuto è conosciuta da molto tempo; Boerhave, Van Swieten, indi Stork, Stoll, Scudamore li hanno già descritti; ma, in realtà, la storia del reumatismo cerebrale data dal 1845, epoca nella quale Hervez de Chégoin (1) pubblicò tre osservazioni di reumatismo cerebrale. Nel 1850, poi nel 1852, Gosset, Valleix, Bourdon, Vigla, ecc., riprendono questa questione alla Società medica degli Ospedali di Parigi; indi vengono i lavori di Mesnet, Griesinger, Fuller, Fernet, Ball, Ollivier e Ranvier, W. Fox che pel primo preconizza i bagni freddi nella iperpiressia reumatica, metodo che ha dato grandi successi a Thomson e ad Andrew in Inghilterra, a M. Raynaud ed a Feréol in Francia.

Sintomi. — Gli accidenti cerebrali del reumatismo appariscono ordinariamente nello stesso decorso dell'attacco e solo eccezionalmente sopravvengono nell'inizio della flussione articolare. Quando sopravvengono tardivamente, non hanno il carattere acuto intenso che assumono nel decorso stesso della malattia; hanno piuttosto l'andamento di una vera vesania.

Modo d'inizio. — Spesso subitanei, gli accidenti cerebrali del reumatismo possono non annunziarsi con alcun fenomeno insolito; tuttavia un certo numero di sintomi può permettere, se non di predire, almeno di temere la loro apparizione.

Se il reumatismo ha assunto il decorso di una febbre grave, *la temperatura ha raggiunto un grado molto elevato, i sudori sono profusi e l'eruzione miliare è confluente, se sono sopravvenute rapidamente delle complicazioni cardiache*, bisognerà temere la comparsa di accidenti cerebrali; in altri termini, questi accidenti sono sempre a temersi nelle forme gravi di questa malattia.

L'iperpiressia, sintoma sempre temibile, non annunzia però fatalmente il prossimo manifestarsi di accidenti cerebrali: tale è l'osservazione di Rosenthal (2) che ha osservato un caso di reumatismo iperpiretico con temperatura di 42°,7, terminato con la morte, ma senza che si sia avuto il minimo disturbo cerebrale (*a*).

Inoltre, alcuni sintomi insoliti possono richiamare l'attenzione del medico: così si è talvolta notata una viva *cefalalgia*, *insonnia*, *preoccupazioni morali eccessive*, angoscia, paura esagerata della morte. Quando sopravviene un *delirio* tranquillo, ordinariamente notturno, che scompare al mattino al destarsi dell'infermo, l'imminenza degli accidenti cerebrali è quasi certa.

Segnaliamo anche un segno indicato da Hermann, Weber, *la frequenza delle minzioni.*

Abbastanza frequentemente, infine, gli infermi notano un miglioramento nel loro stato, i *dolori articolari sono meno vivi o scompaiono*, mentre poco tempo dopo si manifesteranno subitamente accidenti gravi.

Periodo di stato. — Gli accidenti cerebrali si manifestano sotto forme diverse e gli autori ne hanno descritto un gran numero di tipi.

Sull'esempio di E. Besnier, si possono descrivere tre tipi principali che corrispondono alla maggior parte delle forme descritte, il *reumatismo cerebrale acutissimo*, il *reumatismo cerebrale acuto*, il *reumatismo cerebrale subacuto o cronico.*

---

(1) Hervez de Chégoin, *Gaz. des hôp.*, 1845.

(2) Rosenthal, *Deutsche med. Wochens.*, n. 11, 1891.

(*a*) [V. pure in proposito: S. Valenti, Sopra il reumatismo articolare iperpiretico; *Rivista clinica e terapeutica*, anno XIV, n. 5. Napoli 1892].

Il *reumatismo cerebrale acutissimo* è stato descritto da Stoll col nome di *apoplessia reumatica*, e la maggior parte degli autori hanno conservato questo nome. La rapidità con la quale esso si sviluppa e si svolge ne è il carattere principale. Un infermo, affetto da parecchi giorni di reumatismo, non presenta niente d'insolito; sembra anzi che migliori, allorchè subitamente è preso da un'agitazione estrema; si alza, mentre pochi momenti prima era inchiodato a letto; si agita, si dibatte emettendo grida e muore subitamente. Ecco, per es., il fatto riferito da Trousseau (1), relativo ad un infermo visto un'ora prima dal suo primo assistente, senza che nulla lasciasse supporre degli accidenti: " Quest'uomo si lamenta di non veder più chiaro, poi subito vocifera, grida " al ladro „, si slancia fuori del suo letto, cade, è rialzato, rimesso a letto, lotta con i due infermieri spiegando una forza considerevole, poi si accascia e muore; tutta questa scena era durata appena un quarto d'ora „.

La forma più frequente del reumatismo cerebrale è la *forma acuta* propriamente detta. Nel periodo di stato di un reumatismo articolare acuto, spesso complicato ad una lesione cardiaca (32:37, Ball), ordinariamente accompagnato da temperatura elevata, da sudori abbondanti, insonnia, cefalalgia, si vede sopravvenire delirio, dapprima tranquillo, intermittente; poi subito l'infermo si agita, è inquieto, la respirazione diviene frequente, la faccia è accesa, gli occhi iniettati. Tutti questi sintomi si aggravano, il delirio diviene più rumoroso, l'infermo parla costantemente ad alta voce, in modo breve ed interrotto, gli arti sono animati da movimenti incessanti, da tremori e sussulti, poi si manifestano talvolta vere convulsioni epilettiformi, e non è uno dei meno importanti caratteri di questo stato il vedere un infermo il quale, pochi giorni prima si lamentava di vivi dolori articolari, eseguire movimenti incessanti con i suoi arti infermi.

A questo stato di agitazione estrema, a questa vera atassia, interrotta di tempo in tempo da remissioni di breve durata, succede uno stato di torpore seguìto da un coma che per lo più è l'ultimo.

La respirazione si fa dispnoica, il volto diviene cianotico, il polso innumerabile, le estremità si raffreddano e l'infermo soccombe.

Questi differenti sintomi, il *delirio*, che è spesso un delirio di parole e di azioni analogo al delirio dei bevitori, le *convulsioni*, l'*atassia* sono più o meno accentuati secondo gl'infermi; essi si combinano gli uni cogli altri per dar luogo a forme cliniche svariate di ciò che si chiama il reumatismo cerebrale acuto. In patologia non si può che tracciarne un quadro schematico ed è la clinica sola che permette di apprezzare le diverse forme che esso può assumere.

Un certo numero di sintomi accessorii non manca quasi mai; così è dell'*iperpiressia* frequentissima che compare spesso prima della manifestazione degli accidenti cerebrali e che si esagera ancora quando questi sono scoppiati.

Mentre nella forma acutissima del reumatismo, essa poteva in alcune ore raggiungere un grado estremo, nella forma acuta sale in 12 o 24 ore a 40°, 41° o anche più. È una delle malattie in cui il termometro presenta le cifre le più elevate; si sono citate le cifre di 43°, 44°!

Non bisognerebbe però considerare l'elevazione della temperatura come un sintoma assolutamente costante; accidenti cerebrali possono presentarsi con una temperatura che non raggiunge 39°; ne sono stati notati parecchi casi.

---

(1) Trousseau, *Clin. méd.*, t. II, p. 817.

Il *polso* è in generale frequente, accelerato; batte 120 a 150 volte per minuto e diviene innumerabile nel periodo agonico.

Si sono notati infine nel corso del reumatismo cerebrale acuto dei sintomi che possono riferirsi a disturbi bulbari; tali sono la disfagia che può simulare anche l'idrofobia, l'*angoscia epigastrica*, il *rallentamento dei battiti cardiaci* o invece la *tachicardia.*

L'*evoluzione* del reumatismo cerebrale acuto è sempre rapida; esso può svolgersi in due o tre giorni o durare talvolta di più, 10 o 12 giorni con periodi di remissione. L'esito fatale è frequente; su 56 casi rilevati dal Comitato della Società clinica di Londra, la morte sopravvenne 22 volte.

Quando la malattia guarisce, lascia spesso dietro di sè, se non disturbi cerebrali, almeno una grande stanchezza cerebrale; in certi casi e soprattutto quando si tratta di disturbi psichici, di alienazione mentale, l'infermo presenta un dimagramento accentuatissimo, uno stato di estrema emaciazione, che è difficile di non considerare come disturbi trofici di origine nervosa.

Nella terza forma di reumatismo cerebrale descritto da E. Besnier, il *reumatismo cerebrale subacuto*, prolungato o cronico, i disturbi cerebrali sono differenti.

È verso la fine dell'attacco di reumatismo che l'infermo, il quale nel corso della malattia è stato abbattuto, scoraggiato o inquieto, diviene taciturno e triste. Egli non parla più e cade progressivamente in un vero stato di melanconia con istupore; si rifiuta di mangiare e presenta quel grado estremo di dimagramento di cui abbiamo parlato. Talvolta anche ha delle allucinazioni o un vero delirio lipemaniaco. Questo stato si prolunga molto più lungamente delle altre forme di reumatismo cerebrale e non è raro che dopo parecchi mesi gl'infermi non sieno ancora guariti.

Questa *follia* o *mania reumatica* venne considerata da Mesnet, da Griesinger come una vera manifestazione del reumatismo; per altri autori, il reumatismo avrebbe agito come una causa determinante, dando origine ad accidenti cerebrali in individui predisposti.

Tale è l'opinione sostenuta da Simon (1) il quale arriva a questa conclusione che nè la forma, nè il decorso, nè le complicazioni, nè la prognosi dei disturbi intellettuali osservati in seguito al reumatismo, non permettono di differenziarli da quelli che si riscontrano in altre malattie acute.

Diagnosi. — La diagnosi del reumatismo cerebrale è ordinariamente facile, tranne nel periodo prodromico.

La sola difficoltà che si potrà incontrare sarà quella di dare ai sintomi il loro valore reale; infatti, in presenza di un reumatismo con delirio, quando questo è poco pronunziato, passeggiero, si potrà dimandarsi se si tratta di una manifestazione cerebrale di origine reumatica, o, invece, di un *delirio occasionale*, febbrile. Bisogna riconoscere che nella maggior parte dei casi, la sola evoluzione della malattia permette di fare scomparire i dubbi.

Il *delirium tremens* può svilupparsi in un alcoolista, in occasione di un reumatismo articolare; la diagnosi allora non è facile. Però, oltre alle nozioni che si possono avere sull'infermo e sulle sue abitudini, è a notarsi che il delirio alcoolico è generalmente più terrifico del reumatismo cerebrale; si accompagna con allucinazioni più frequenti della vista o dell'udito; infine,

(1) Simon, *Arch. für Phych.*, 1873-1874.

e ciò è importante, il delirio alcoolico anche il più violento non si associa che con una moderata reazione febbrile, la quale eccezionalmente sorpassa i 39°.

Secondo Talamon (1), bisognerebbe ancora distinguere il reumatismo cerebrale dall'*acetonemia* che si manifesta nel decorso del reumatismo articolare acuto come nelle altre malattie acute (morbillo, per es.); i caratteri proprii dell'alito, l'assenza di elevazione della temperatura, le reazioni constatate da parte dell'urina, la reazione rosso-rubino che le urine prendono in contatto del percloruro di ferro, costituiscono i principali segni differenziali di questa diagnosi che raramente si ha occasione di discutere.

Prognosi. — La prognosi del reumatismo cerebrale è estremamente triste; la maggior parte delle statistiche ammettono una considerevole mortalità; su 56 casi si sono constatati 22 morti (Soc. clin. di Londra).

Se, sull'esempio di Besnier, ricerchiamo la gravità della prognosi comparativamente ai sintomi osservati, vediamo che il *delirio reumatico*, quando esiste solo, è il sintoma che comporta la prognosi meno grave, il *coma reumatico* la prognosi più funesta. Così Ollivier e Ranvier su 127 casi hanno notato che, nella forma comatosa come nella forma convulsiva isolate, la morte fu l'esito costante. Quando vi era stato delirio o convulsioni, poi coma, si contavano 3 guarigioni e 50 morti. Quando vi erano stati delirio e convulsioni, 8 morti e 2 guarigioni; infine quando vi era solo delirio, 22 guarigioni e 15 morti.

Un altro elemento importantissimo della prognosi è fornito dallo studio della temperatura; per gli autori inglesi, per W. Fox in particolare, l'iperpiressia è tutto, il delirio è quasi niente; è la temperatura che domina tutta la prognosi; " non ricordo, egli dice, di aver visto la guarigione quando il termometro era salito a 41°,5 o al di là ".

Eziologia. — *Grado di frequenza.* — Il reumatismo cerebrale è in realtà un accidente raro; secondo E. Besnier, esso si osserva non più di 3 a 4 volte per 100 casi di reumatismo articolare acuto; Cossy dava la proporzione di 2,7 per 100; Vigla è quegli che dà la media più elevata, che sarebbe, secondo lui, di 7 per 100 e sembra che questa proporzione sia veramente troppo forte.

Le condizioni che favoriscono la comparsa di accidenti cerebrali nel corso del reumatismo articolare acuto sono abbastanza complesse; con Homolle, si può considerarle da due punti di vista: le condizioni inerenti all'infermo, le condizioni inerenti alla malattia.

Condizioni inerenti all'infermo. — La predisposizione agli accidenti cerebrali è evidente negli individui che hanno " il temperamento cerebrale ", in quelli che sono stanchi ed esauriti da preoccupazioni o da cure, in quelli che sono sopraffaticati da lavori intellettuali prolungati, da veglie o in quelli che sono obbligati per la loro professione ad una grande tensione di spirito. Nello stesso senso possono agire dispiaceri violenti, emozioni, preoccupazioni di ogni genere (rovesci di fortuna, ecc.).

Questo fatto spiega perchè Vigla, medico della Casa di salute, dava una statistica infinitamente più numerosa della maggior parte degli altri medici.

D'altra parte, le nevrosi, l'isterismo, l'epilessia non sembrano avere una influenza molto evidente sullo sviluppo del reumatismo cerebrale: lo stesso è dell'alcoolismo cronico ed è certo che se il *delirium tremens* può sopravvenire

(1) Talamon, *Médecine moderne*, 2 aprile 1891.

nel corso del reumatismo articolare acuto, è un fatto eccezionale e molto meno frequente che nella pneumonite, nel vaiuolo o nell'erisipela.

L'*età* ha ugualmente una certa importanza; è nel periodo attivo della vita, fra 20 e 50 anni, che i casi di reumatismo cerebrale sono più frequenti. Il *sesso* esercita anche una qualche influenza, ed è certo che l'uomo, a causa delle sue occupazioni, è più predisposto della donna.

Condizioni inerenti alla malattia. — Si sa che tutte le forme di reumatismo acuto possono complicarsi ad accidenti cerebrali, ma non è meno vero che essi si osservano più spesso nel corso di certe forme di reumatismo, specialmente nel *reumatismo iperpiretico*, come hanno stabilito per la prima volta Kreuser e poi Ringer. Come abbiamo detto, questa coincidenza non è assoluta, e si osservano fatti contrari, reumatismo iperpiretico senza accidenti cerebrali, reumatismo cerebrale senza iperpiressia; ma, comunque sia, questa legge è abbastanza generale.

Le statistiche mostrano ugualmente che il reumatismo cerebrale si osserva più frequentemente nel corso di un *primo attacco* che di un attacco consecutivo; su 58 infermi, 37, cioè 64 per 100, erano affetti per la prima volta (1). Ugualmente, la coesistenza frequente di una lesione cardiaca è stata notata dalla maggior parte degli autori. Così Ball l'ha notò 32 volte su 37.

In generale, si può dire che gli accidenti cerebrali sono a temersi sempre che il reumatismo ha assunto un decorso grave, non più il decorso di una malattia articolare, ma quello di una malattia generale le cui manifestazioni si fanno sentire da parte dei principali visceri.

Anatomia patologica e patogenesi. — *Anatomia patologica.* — Lo studio delle lesioni osservate all'autopsia di un individuo morto con accidenti cerebrali di origine reumatica è stato fatto da Ollivier e Ranvier.

Le alterazioni constatate sono quelle che si trovano in seguito alla maggior parte delle piressie o delle febbri eruttive. Così si constata frequentemente *iperemia* degli invogli cerebrali e della sostanza nervosa: congestione intensa della pia madre, dilatazione delle vene della dura madre, dell'aracnoide e dei prolungamenti della pia madre che sono distesi e riempiti di sangue; questa congestione si estende anche ai fini vasi capillari. Il liquido della grande cavità dell'aracnoide, dei ventricoli è aumentato di quantità e contiene un numero abbastanza grande di elementi cellulari, globuli bianchi, cellule epiteliali.

La sostanza cerebrale è la sede di un punteggiamento emorragico, soprattutto visibile in corrispondenza della sostanza bianca, mentre la sostanza grigia ha assunto una colorazione rosea uniforme.

Le *lesioni infiammatorie* vere mancano generalmente; le lesioni di *pachimeningite* riferite da Hasse, quelle di *meningite* (Gintrac) e di *meningite suppurata* (Léonardy, Leudet, Arnozan) sono casi dubbi, e sulla cui vera natura si potrebbe discutere.

Si è notato ancora l'*edema cerebrale*, l'*anemia cerebrale*, ecc.

In verità, il sostrato anatomico degli accidenti cerebrali reumatici ci è poco conosciuto ed esige nuove ricerche; la microbiologia ci fornirà forse prossimamente dati utili ed importanti.

Patogenesi. — Per ispiegare lo sviluppo degli accidenti cerebrali nel corso del reumatismo si è invocato un certo numero di teorie.

---

(1) Garrod, Traité du rhumatisme, p. 144.

La *metastasi* è la più antica e sembrava avere qualche apparenza di realtà, poichè si vedevano spesso, in cui si manifestavano i sintomi cerebrali, diminuire e talvolta scomparire i sintomi articolari.

In questa opinione già antica, vi è solo un'apparenza di verità; se infatti l'infermo non soffre più nelle sue articolazioni, è perchè i centri nervosi sono già colpiti; egli si trova nella situazione, al dire di Ollivier e Ranvier, del ferito delirante che getta via la medicatura ed agita l'arto fratturato.

Questa teoria della metastasi venne ugualmente invocata per ispiegare certi accidenti cerebrali manifestatisi in seguito ad una medicazione energica; a volta a volta, si sono incriminate le diverse sostanze utilizzate, l'una dopo l'altra, nella cura del reumatismo articolare acuto, il solfato di chinina, la veratrina, il salicilato di soda, ecc.

È possibile che, in alcuni casi, una medicazione troppo lungamente prolungata, soprattutto quando gli emuntorii funzionano insufficientemente, abbia potuto avere una influenza nociva, ma questi casi in realtà sono eccezionali, e l'analisi dei fatti osservati non prova altro se non che l'uso dei diversi medicamenti enumerati possa aver determinato l'apparizione di accidenti nervosi.

La teoria di Bamberger, Friedreich, Jaccoud, che vogliono subordinare il reumatismo cerebrale allo sviluppo di una *lesione cardiaca*, non si basa su prove sufficienti; che vi sia frequentemente coincidenza, non è dubbio, come abbiamo detto, ma che vi esista un rapporto di causa ad effetto, è opinione poco sostenibile. Il fatto solo che in alcuni casi non vi sia coincidenza di una endocardite o di una pericardite basta per dimostrare che essa non è esatta.

Non è possibile neppure considerare esclusivamente l'*ipertermia* come la vera causa degli accidenti cerebrali; da una parte, non si ha sempre ipertermia, e dall'altra questa può esistere senza che si manifestino disturbi nervosi. Si può anche domandare se per caso l'ipertermia non è anche una conseguenza del reumatismo cerebrale, o almeno non è dovuta ad una localizzazione del virus reumatico sui centri nervosi (Desnos, Andrew).

In realtà, ciò che sappiamo del reumatismo articolare acuto, ciò che sappiamo dell'eziologia di questa malattia e delle condizioni che favoriscono lo sviluppo delle complicazioni cerebrali, ci fa supporre che queste sono il risultato diretto dell'*azione del virus del reumatismo sui centri nervosi.*

È il più spesso nelle forme acute, gravi del reumatismo che si osservano questi accidenti, mentre tale malattia si manifesta come un'affezione generale e spiega la sua azione sulla maggior parte dei visceri, cuore, polmone, rene, ecc. Che i disturbi circolatorii cerebrali determinati dalla coesistenza di un'affezione cardiaca concomitante abbiano una certa parte, che gli embolismi microbici o altri a punto di partenza endocardico abbiano una certa importanza, la cosa è possibile, ma essa non è la vera causa del reumatismo cerebrale.

Perchè questo si verifichi, è necessario un veleno reumatico virulento, poi perchè esso si sviluppi, un terreno favorevole; è allora che bisogna invocare questa causa che non manca quasi mai, la labe neuropatica, ereditaria o non, del paziente.

Reumatismo spinale. — Secondo la maggior parte degli autori, Ollivier e Ranvier, Besnier, Homolle, le manifestazioni di reumatismo articolare acuto da parte del midollo spinale non sarebbero dubbie.

In alcuni casi, si constaterebbero dei fenomeni d'irritazione meningea, iperestesia rachidiana, seguìti o non da paresi o da paralisi degli arti inferiori e debolezza dello sfintere vescicale.

Vallin, poi Trousseau hanno riferito delle osservazioni nelle quali si trattava di persone che bruscamente furono affette da *rachialgia* intensa, poi da *paresi* degli arti inferiori, da *torpore*, talvolta da incontinenza di urina; tutti questi fenomeni scomparvero bruscamente per dar posto a degli accidenti articolari.

In altri casi, i disturbi da parte degli arti inferiori si erano manifestati nel corso del reumatismo articolare acuto o si alternavano con le artropatie (1).

Alcune di queste osservazioni sembrano essere perfettamente provate, altre sono certamente da rivedere, poichè non producono la convinzione. Infatti, si è potuto trattare sia di mieliti con artropatie, sia di artriti della colonna vertebrale e si comprende come la diagnosi riesca spesso difficile.

Manifestazioni diverse del reumatismo sul sistema nervoso. — Tranne il reumatismo cerebrale, le complicazioni nervose del reumatismo sono abbastanza rare; alcune però meritano di essere notate. Tale è la *corea*. Qualunque sia l'opinione che si abbia sulla natura di questa affezione, si ammetta la sua natura reumatica o si consideri che il reumatismo vi abbia solo una parte secondaria, occasionale — discussione che non dobbiamo sollevare qui — non è meno vero che la si osserva frequentemente nella convalescenza del reumatismo articolare acuto e che, d'altra parte, l'esistenza di precedenti reumatici è spesso notata nella storia patologica dei coreici.

Si sono anche notati disturbi di ordine diverso, quali per esempio l'osservazione di Foxwell (2), relativa ad un uomo che conservò per lungo tempo, in seguito ad un reumatismo con ipertermia, disturbi nervosi che ricordavano completamente la *sclerosi a placche*. Un anno dopo l'infermo era migliorato, ma non completamente guarito; è noto che accidenti analoghi sono stati notati in seguito a malattie acute, la pneumonite per esempio.

Da parte dei nervi, si sono riferiti esempi frequenti di *nevralgie*, soprattutto nel dominio dello sciatico, poi Brieger, Bury, Hadden, Gordinier (3) hanno notato la *polinevrite* in seguito al reumatismo articolare acuto; l'esame istologico nel caso di Gordinier dimostrò l'integrità del midollo e l'esistenza di lesioni molto accentuate nei nervi periferici.

In un recente articolo (4), Kahane ha studiato le *manifestazioni neuromuscolari* del reumatismo articolare acuto; egli ricorda i casi di Hoffa, di Strümpell, di Darkschewitsch relativi a paralisi localizzate con atrofia muscolare sopravvenute in seguito al reumatismo articolare acuto, e riferisce a sua volta una osservazione di nevrite del nervo peroniero.

In una parola, il reumatismo produce da parte del sistema nervoso gli stessi accidenti della maggior parte delle malattie infettive.

Infine, nella sua tesi, Roi (5) ha studiato la *nevrite ottica reumatica*, ma la parte che vi ha il reumatismo articolare acuto non è sempre perfettamente dimostrata. Si sono notati ancora, nel corso del reumatismo, disturbi da parte degli occhi, ma di un'altra natura, la *congiuntivite* (Perrin), l'*oftalmia* (Terrier), cioè disturbi simultanei da parte della congiuntiva, della cornea, della membrana irido-coroidea.

(1) Chevreau, Manifestations médullaires du rhumatisme articulaire aigu; Th. de Paris, 1889.
(2) Foxwell, *The Lancet*, 29 maggio 1886, anal. in *Rev. des Sc. méd.*, XXX, 151.
(3) Gordinier, *New-York med. Journ.*, 1° agosto 1891.
(4) Kahane, *Centr.-Bl. für klin. Med.*, 10 dicembre 1892.
(5) Roi, Thèse de Paris, 1886.

IV.

MANIFESTAZIONI CUTANEE DEL REUMATISMO ARTICOLARE ACUTO

Le manifestazioni cutanee del reumatismo articolare acuto sono abbastanza rare, fatta eccezione dei sintomi che abbiamo enumerato, come il *rossore dei tegumenti* che ricopre le articolazioni inferme, le eruzioni di *miliare* o di *sudamina*.

Molti autori, antichi e moderni, descrivono però un grandissimo numero di manifestazioni cutanee, eritemi, porpora, che si accompagnano infatti ad artropatie. Ora, la prova della natura reumatica di queste manifestazioni cutanee e di queste artriti non si è avuta, almeno se restringiamo il senso della parola reumatismo acuto alla poliartrite reumatica.

È così che l'*eritema polimorfo*, con le sue forme multiple, dalla placca arrotondata o sinuosa fino al vero nodulo dell'eritema nodoso, venne per molto tempo considerato come una manifestazione del reumatismo. Infatti, è di regola che queste eruzioni cutanee si accompagnano a complicazioni articolari e spesso anche a complicazioni cardiache, endocardite o pericardite; l'identità di natura sembrava [quindi] assoluta.

Gli autori moderni professano generalmente altre idee sulla natura dell'eritema polimorfo e la maggior parte si accordano a considerare l'eritema polimorfo come una entità morbosa, come una malattia infettiva che si accompagna ad artropatie. Roger, Gubler, G. Sée avevano già espresso l'idea che si trattava di una febbre eruttiva speciale. De Molènes-Mahon (1), in una eccellente tesi, si è fatto il difensore della entità degli eritemi polimorfi; che essi si presentino con un decorso benigno o con l'apparenza di una malattia infettiva grave, con complicazioni viscerali, la malattia è sempre la stessa; le manifestazioni articolari che si osservano nel corso di quest'affezione non sono in realtà che *pseudo-reumatismi*.

Questo modo di vedere che sembra giustificato dallo studio dei fatti clinici e che noi crediamo sia vero nella maggior parte dei casi, non va però fino a negare la possibilità di lesioni eritematose nel corso del reumatismo acuto. Non si sa, infatti, che la maggior parte delle malattie infettive, la febbre tifoidea, la febbre puerperale specialmente, possono accompagnarsi ad eruzioni cutanee eritematose? Ma allora l'evoluzione della malattia, le manifestazioni articolari sono ben quelle del reumatismo acuto e non hanno l'andamento del reumatismo secondario.

La prova della possibilità di eruzioni cutanee nel corso del reumatismo acuto è che in casi non dubbii si è notata l'esistenza di *eruzioni scarlatiniformi* (Hallopeau).

Si potrebbe dire lo stesso a proposito della *porpora* e di ciò che si è chiamato il *reumatismo emorragico*, la *peliosi reumatica* di Schönlein. Un infermo presenta la porpora agli arti inferiori, porpora più o meno accentuata; ora sono piccole petecchie o piccole ecchimosi, ora invece emorragie cutanee estese con gonfiore e edema; contemporaneamente sopravvengono dolori articolari o leggieri o abbastanza pronunziati per accompagnarsi ad un po' di versamento nelle grandi articolazioni.

---

(1) DE MOLÈNES-MAHON, De l'érythème polymorphe; Thèse de Paris, 1884.

Spesso anche, nei casi gravi, si hanno emorragie per diverse vie, epistassi, melena, ecc.

Considerata dagli autori come una forma clinica di reumatismo, questa varietà di *porpora reumatoide* (Mathieu) è oggi ritenuta come interamente distinta dalla poliartrite febbrile (1), senza che si possa ancora attualmente darle un posto definitivo nella nosografia.

In una parola, l'esistenza del reumatismo emorragico è lontana dall'esser dimostrata; se ciò è vero, non è però meno esatto che la porpora, come altre emorragie, l'epistassi in particolare, può essere osservata nel corso del reumatismo acuto. Questi accidenti sono però rari; il reumatismo acuto, dice E. Besnier, non è una affezione di cui l'emorragia faccia parte integrante.

L'*edema* è spesso associato alle diverse eruzioni che abbiamo passato in rassegna, e non potrebbe essere considerato come un edema reumatico. In alcuni casi però esso sembra poter accompagnare il reumatismo come manifestazione isolata sotto forma di edemi localizzati o di vere placche di edema duro (Léger, Davaine). Quanto all'edema cronico ed ai pseudo-lipomi sottoclavicolari descritti da Potain e Verneuil, essi appartengono soprattutto al reumatismo cronico.

Le *nodosità cutanee* sono state descritte da Jaccoud e da Meynet (di Lione) nel 1875, e portano spesso il nome di nodosità di Meynet; sono piccoli tumori sottocutanei, sferici od ovoidali, generalmente ben circoscritti; mobili sotto la pelle, di piccolo volume, esse sono poco dolorose alla pressione. Si trovano soprattutto in vicinanza delle articolazioni ammalate, intorno al gomito, ai tendini estensori delle dita, sui margini della rotula o alla testa, in corrispondenza della fronte o dell'occipite.

Di numero molto variabile, esse si sviluppano assai rapidamente, ma scompaiono con ugual rapidità. Troisier e Brocq, Barlow e Warner hanno descritto dei casi analoghi.

Sono costituite, come dimostrò Troisier, da tessuto connettivo in via di proliferazione attiva; aderenti ai legamenti, alle aponeurosi, al periostio, sono indipendenti dalla pelle. Cheadle, che ha fatto osservare la loro analogia di struttura con le vegetazioni dell'endocardite, accorda loro un importante valore pronostico: secondo lui, esse accompagnerebbero o precederebbero l'evoluzione di lesioni dell' endocardio o del pericardio. Brissaud (2) ha visto in un giovane reumatico di 17 anni coincidere delle nodosità della nuca e del dorso con una tumefazione dei ganglii ascellari, tumefazione che egli designa col nome di *bubbone reumatico.* Egli crede anche che l'apparizione di questi piccoli tumori fibrosi deve essere considerata come un segno di cattivo augurio. Nepveu (3) ritiene che queste nodosità sono dovute a piccoli embolismi capillari; egli ha constatato, infatti, che esse erano costituite da un vero focolaio necrobiotico circondato da una zona di globuli bianchi contenente microrganismi. Si spiegherebbe allora il loro significato pronostico, poichè esse sarebbero l'indizio che il reumatismo si manifesta come una malattia infettiva generalizzata.

Non bisogna confonderle con le *nodosità periostee* descritte da Verneuil (4), le quali si sviluppano sulle ossa degli arti, sul cranio o sul mascellare e che si potrebbero facilmente confondere con lesioni di periostite sifilitica.

---

(1) V. Mathieu, Purpuras hémorrhagiques; Thèse de Paris, 1883. — Du Castel, Des diverses espèces de purpuras; Thèse agrég., 1883.

(2) Brissaud, *Rev. de Méd.*, aprile 1885.

(3) Nepveu, *Soc. de Biol.*, giugno 1890.

(4) Verneuil, Congrès de l'Association française pour l'avancement des sciences, 1884.

V.

COMPLICAZIONI RARE DEL REUMATISMO ARTICOLARE ACUTO

Le complicazioni viscerali del reumatismo sono soprattutto complicazioni cardiache, pleuriche o polmonali, ovvero, ma più raramente, complicazioni cerebrali. Oltre a queste, il reumatismo può talvolta, in casi più rari, a dire il vero, presentare manifestazioni su altri visceri.

Tali sono, per esempio, le **complicazioni da parte del tubo digerente.** L'*angina*, che è abbastanza frequente, anche nel decorso di un reumatismo comune, può prendere talvolta un aspetto più serio; la deglutizione, dice Lasègue, è allora molto penosa e per nulla in rapporto con ciò che si constata da parte della gola, la quale presenta soltanto un rossore diffuso. Essa si manifesta contemporaneamente ai dolori articolari o li precede di un giorno o due; in casi più rari, non appare che dopo l'invasione dei sintomi articolari.

Il più spesso l'angina del reumatismo è un'angina rossa, eritematosa, ma talvolta potrebbe accompagnarsi ad un essudato biancastro, leggiero e fugace (1).

L'imbarazzo delle prime vie digestive è raramente avvertito; talvolta però si notano vomiti. L'*ittero* è stato notato come una rarità clinica (Lieblinger). La *diarrea* è ugualmente eccezionale.

Lo stesso è della *peritonite reumatica* (Fuller, Blachez, Manouvrier), di cui le osservazioni non sono tutte sicure. Contrariamente alle altre sierose, il peritoneo resta quasi sempre immune.

Da parte delle **vie urinarie e genito-urinarie** si è notata la *cistite* (Senator), l'*idrocele*, l'*orchite* (Fernet, Duguet, Dhomont); l'orchite assumerebbe, in questi casi, il decorso dell'orchite blenorragica e potrebbe essere seguìta, come questa, da atrofia testicolare.

L'*albuminuria* non è frequente nel corso del reumatismo, però la si osserva in alcuni casi come un sintoma accessorio, che sparisce dopo alcuni giorni; essa ordinariamente fa parte delle manifestazioni dell'inizio dell'attacco e può essere considerata come l'espressione di una specie di flussione renale. Chéron (2) ritiene quest'albuminuria meno rara di quel che non si ammette generalmente; quando essa è abbondante, è sintomatica di una *nefrite reumatica*, nel vero senso della parola, ma questi casi sono rarissimi. Essa può allora accompagnarsi ad anasarca, a dolori lombari e ad ematuria. Si tratta quasi sempre di ammalati con complicazioni cardiache. Rosenstein e Dickinson hanno riferito casi analoghi. Essi devono venire differenziati dalle lesioni renali consecutive ad infarti, lesioni descritte da Rayer, ma che si osservano soprattutto nei pseudo-reumatismi con endocardite vegetante.

Infine bisogna citare le *arteriti* e le *flebiti reumatiche* di cui si è parlato innanzi, e, a titolo di grandissima rarità, la *tiroidite* notata da Mollière (di Lione), nel 1873, e da Zoniovitch (Thèse de Paris, 1885).

---

(1) V. De Saint-Germain, Thèse de Paris, 1893.

(2) Chéron, De l'albuminurie dans le rhumatisme articulaire aigu; Thèse de Paris, 1885.

Evoluzione e forme cliniche; Diagnosi; Prognosi.

Il reumatismo articolare acuto non ha un decorso ciclico e presenta, nella sua evoluzione, differenze molto considerevoli; in modo che è sempre difficile prevedere la durata, anche approssimativa, della malattia. Friedländer però ammette che il reumatismo si svolga in otto o quindici giorni e che, come nella maggior parte delle febbri, la curva termometrica con la sua fase di aumento, la sua fase di stato e di decrescenza, sia così regolare come quella di una malattia eruttiva. Lo studio clinico dei fatti non sembra convalidare l'opinione di questo autore.

Talvolta, infatti, il reumatismo è abortivo, e in pochi giorni la malattia è terminata, ma non è questa una ragione perchè essa sia stata leggera; a queste forme abortive, infatti, possono appartenere dei casi di reumatismo con manifestazioni molto accentuate, artropatie generalizzate, febbre altissima.

Ugualmente si vedono reumatismi i cui sintomi sono poco intensi e che tuttavia durano lungamente senza perdere il loro carattere di malattia benigna.

Non si possono quindi stabilire regole assolute. In generale, però, si può dividere la maggior parte dei casi di reumatismo acuto in diverse varietà: il *reumatismo articolare acuto franco*, che colpisce generalmente individui vigorosi, sani, e nei quali è presa la maggior parte delle articolazioni; la febbre è elevata, raggiunge facilmente 39°, 39°,5, ma senza che, come abbiamo detto altrove, vi sia sempre rapporto tra il termometro ed il numero delle artropatie; questa varietà di reumatismo dura in media da 9 a 12 giorni.

In altri casi, il reumatismo è detto *reumatismo abortivo;* i sintomi sono leggeri o d'intensità media, ma in pochi giorni, 5 o 6, la malattia si arresta nel suo decorso e si ha la guarigione abbastanza rapidamente.

Altre volte, il reumatismo assume il carattere di una malattia a prognosi riservata, è il *reumatismo grave;* d'un tratto sono prese molte articolazioni, la temperatura è elevata, i sudori e le eruzioni sono abbondanti; la gravità della malattia è considerevolmente aumentata dalla comparsa di complicazioni viscerali diverse; è il *reumatismo viscerale secondario*, precoce o tardivo, poichè queste complicazioni non sopravvengono generalmente che verso il 6°, 7° o 9° giorno.

Certi caratteri particolari del reumatismo permetterebbero di temere, se non di affermare, la prossima apparizione di tali manifestazioni da parte dei visceri (Jaccoud). Fin dall'inizio, la temperatura resta elevata, troppo elevata anche, avuto riguardo al numero delle articolazioni che sono prese; inoltre, la curva termica non presenta che debolissime remissioni mattutine; infine, l'aspetto dell'infermo è quello di un individuo in preda ad un'affezione grave, la *facies* è alterata, l'abbattimento estremo, spesso anche la lingua è secca e i sudori mancano. Ecco ciò che dice a questo proposito Jaccoud (1): " Quando questi diversi caratteri si trovano riuniti, voi potete darvi il piacere di essere profeta e predire che prima di 48 ore il cuore, la pleura o il polmone saranno affetti ".

In altre circostanze, fortunatamente più rare, le manifestazioni viscerali sopravvengono ad un tratto, prima degli attacchi articolari; è il *reumatismo viscerale primitivo* ben descritto ugualmente da Jaccoud. Le manifestazioni

(1) Jaccoud, *Sem. méd.*, 1889, p. 445.

viscerali si sono determinate ad un tratto; in tal caso, le artriti possono essere numerose, ma, in generale, non sono molto intense; la temperatura è elevata ed i sudori non mancano.

Qualunque sia la forma di reumatismo viscerale, la malattia è sempre lunga; il reumatismo viscerale primitivo dura spesso da 30 a 50 giorni; il reumatismo viscerale secondario dura meno lungamente, e si può sperare dopo 18 o 20 giorni di veder sopravvenire l'apiressia definitiva.

“ L'una e l'altra forma, dice Jaccoud, hanno un decorso parossistico, irregolare; dopo 24 ore di apiressia, si vedono sopravvenire nuovi accessi, e, fatto degno di nota, gli attacchi viscerali sono sempre preceduti da una considerevole diminuzione nelle flussioni articolari. È un fenomeno costante; io non l'ho visto mai mancare e, per me, esso ha un'importanza estrema, poichè esso indica che in questi reumatismi così gravi bisogna evitare ogni medicazione capace di diminuire il dolore e il movimento infiammatorio da parte delle articolazioni „.

Queste diverse varietà cliniche non hanno un carattere assoluto; esse rappresentano la generalità dei fatti; poichè, come abbiamo detto altrove, si possono vedere sopravvenire complicazioni viscerali in individui affetti da manifestazioni articolari leggiere; l'eccezione, però, non infirma la regola.

Il *reumatismo infantile* presenta alcuni caratteri particolari che ci hanno fatto conoscere H. Roger, West, ecc., e più recentemente Vohsen, Smith, Perret, ecc. Il reumatismo dei bambini è abitualmente poco diffuso, si localizza a preferenza agli arti inferiori o alle dita, e i dolori durano poco; infine, se le eruzioni, i noduli sottocutanei si osservano abbastanza spesso, i sudori, la temperatura elevata del reumatismo degli adulti non si constatano quasi mai. Invece, qualunque sia la forma del reumatismo, le complicazioni viscerali sono di una grande frequenza (Smith 43 : 73); il più spesso si tratta di endocardite. La pericardite, quantunque più frequente che nell'adulto, si osserverebbe meno spesso dell'endocardite. Quanto alle manifestazioni cerebrali del reumatismo, esse sono ignote nei bambini, ma tutti gli autori riconoscono, qualunque sia l'interpetrazione che si dà a questa coincidenza, che la corea è frequente durante la convalescenza.

Per alcuni autori anche questa nevrosi si associerebbe talvolta all'endocardite, mentre non si nota niente di particolare da parte delle articolazioni. Questa coincidenza della corea e del reumatismo, che non dobbiamo discutere qui, deve mettersi in rapporto ugualmente col fatto notato da Goodhart, che i bambini affetti da reumatismo sono sempre i più nervosi della famiglia, e sono spesso soggetti a terrori notturni. È questo un fatto di predisposizione interessante a notare.

La **convalescenza** è caratterizzata dalla caduta della temperatura e dalla scomparsa dei dolori; essa è spesso stentata e lunga; alla minima fatica il termometro segna una nuova elevazione e riappaiono i dolori; non è nemmeno eccezionale il vedere sopravvenire delle *ricadute*, le quali, se ordinariamente hanno un carattere di benignità, possono però assumere in tutti i punti il decorso di un vero reumatismo articolare acuto, accompagnato anche da complicazioni viscerali, le quali erano mancate nel corso del primo attacco.

La convalescenza si accompagna contemporaneamente a diversi disturbi della nutrizione che raramente mancano; l'*anemia* è spesso molto pronunziata e non iscomparirà che molto tempo dopo; anche dopo la guarigione e per un tempo più o meno lungo, l'infermo resta debilitato; egli soffre ancora alle

sue articolazioni non ben guarite; le masse muscolari sono diminuite di volume o anche talvolta notevolmente atrofizzate (Gubler); talvolta infine si producono intorno alle articolazioni delle *retrazioni aponevrotiche* o *tendinee*, le quali deformano le articolazioni e ricordano lontanamente il reumatismo cronico.

In ogni caso, se le articolazioni affette non riprendono sempre, dopo un certo tempo, la loro mobilità, se talvolta possono restare un po' tumefatte o dolorose, non è meno vero che il reumatismo articolare acuto non si trasforma in reumatismo cronico, malattia di natura essenzialmente diversa.

Invece, l'infermo che è stato affetto da reumatismo acuto, sarà spesso, alcuni mesi o alcuni anni dopo, affetto da un nuovo attacco di reumatismo articolare acuto, benigno o grave, poichè il primo attacco non permette di prevedere ciò che potrà essere il secondo o il terzo attacco.

Diagnosi. — La diagnosi del reumatismo articolare acuto non presenta reale difficoltà quando è ben caratterizzato.

Nel periodo d'inizio però, specialmente prima che le manifestazioni articolari sieno ben manifeste, la diagnosi può essere esitante fra un'*influenza* o una *febbre tifoidea*, ma l'esitazione non sarà di lunga durata.

Quando sono comparse le manifestazioni articolari, si potrà esitare se non presentano tutti i caratteri che abbiamo descritto, e bisogna riconoscere che l'errore è talvolta facile. Vi è, infatti, un gran numero di malattie che si accompagnano a manifestazioni articolari le quali simulano il reumatismo; così, la *blenorragia* provoca spesso vivi dolori in corrispondenza delle articolazioni, ma questi sono più fissi, meno generalizzati e meno mobili che nel reumatismo articolare acuto; la febbre è generalmente meno elevata; i sudori mancano e le complicazioni viscerali sono eccezionali. Noi ritroviamo del resto la maggior parte di questi caratteri nelle artriti che succedono alle malattie acute o sopravvengono nel loro corso, come le artriti della *dissenteria*, del *colèra*, della *febbre tifoidea*, degli *orecchioni*, ecc.

Finalmente, esiste un certo numero di stati infettivi descritti specialmente da Bouchard e dai suoi allievi col nome di *reumatismi pseudo-infettivi propriamente detti*, stati infettivi caratterizzati da manifestazioni articolari spesso molto accentuate, e da fenomeni generali gravi, temperatura elevata, abbattimento estremo. Abbastanza frequentemente queste artriti terminano con suppurazione; esse erano state considerate da molti autori come casi di reumatismo suppurato, mentre noi le riteniamo oggi come casi di pioemia o di setticemia con manifestazioni articolari; il punto di partenza dell'infezione non essendo sempre facile a riconoscere, si comprende come si possa confonderle per parecchi giorni col reumatismo articolare propriamente detto.

Ricordiamo ancora che la *sifilide* può, nelle sue manifestazioni articolari, simulare il vero reumatismo; Ziehl (1), in due casi di sifilide secondaria non riconosciuta, credette trattarsi di un reumatismo vero; i dolori articolari erano vivi, diffusi a parecchie articolazioni, ma non miglioravano sotto l'azione dei preparati salicilici. Quando fu riconosciuta l'esistenza della sifilide, il trattamento specifico fece sparire rapidamente tutti gli accidenti.

Nei bambini affetti da dolori articolari bisognerà soprattutto pensare sia alla sifilide, sia alla piemia, poichè il reumatismo articolare è in essi eccezionale.

Citiamo infine l'*osteite juxta-epifisaria*, la *tubercolosi miliare acuta* con loca-

---

(1) Ziehl, *Deutsche med. Wochens.*, n. 28, 1884.

lizzazioni articolari (Laveran), che potrebbero simulare il reumatismo, ed avremo così enumerato il maggior numero di cause di errore che potranno presentarsi.

Prognosi. — La mortalità del reumatismo articolare acuto è generalmente debolissima; E. Besnier ritiene che sia rappresentata da 3 a 4 per 100; la media degli autori dà cifre presso a poco simili. Il reumatismo adunque, dal punto di vista della prognosi immediata, è più benigno dell'immensa maggioranza delle affezioni acute.

Sventuratamente questa prognosi è ben lontana dal rispondere alla realtà dei fatti, se si pensa alle complicazioni viscerali così frequenti nel reumatismo e alle loro lontane conseguenze. Quante endocarditi croniche, sinfisi cardiache non sono in realtà che conseguenze lontane ma dirette della poliartrite acuta! Ciò che è vero, è che il reumatismo articolare acuto è una malattia la cui gravità reale, in ragione delle sue complicazioni lontane, è almeno così grande come la maggior parte delle malattie infettive.

Per istabilire la prognosi di un attacco di reumatismo, cosa sempre delicata, bisognerà tener conto dell'intensità delle manifestazioni articolari; dell'assenza o dell'esistenza di complicazioni viscerali, del decorso della malattia, sempre più grave nelle forme anormali, infine della temperatura che dà indicazioni pronostiche di gran valore. Malgrado tutto ciò, in ragione di complicazioni impossibili a prevedere, le previsioni più razionali possono talvolta essere deluse.

Anatomia patologica e Patogenesi.

Anatomia patologica. — I caratteri clinici dell'artrite, così mobile, così fugace del reumatismo acuto permettono già di supporre che le lesioni anatomiche saranno specialmente e innanzi tutto lesioni di congestione e d'iperemia. Infatti, esse talvolta sono scomparse dopo la morte.

Le alterazioni anatomiche delle articolazioni non differiscono sensibilmente, secondo Cornil e Ranvier, da quelle delle articolazioni traumatizzate sperimentalmente.

Versamento articolare. — Se si apre un'articolazione infiammata, si vede fluirne un liquido filante, vischioso, simile alla sinovia, ma più abbondante. Questo liquido si coagula col calore quando vi si aggiunge acido acetico. Al microscopio vi si trovano cellule simili alle cellule del pus, cellule rotonde con uno o più nuclei, granulazioni grassose, più o meno abbondanti; queste sono talvolta così abbondanti che la cellula assume tutto l'aspetto di un corpuscolo di Gluge.

Questi diversi elementi sono spesso imprigionati in un vero reticolo di fibrina o di mucina; sono questi fiocchi che appariscono nella sinovia " come sputi di consistenza mucosa o talvolta quasi purulenta o anche analoghi agli sputi della pneumonite ".

Di colorazione variabile secondo la quantità di elementi istologici che esso contiene, il versamento articolare, almeno nel vero reumatismo, non si trasforma mai in pus; esso non è che una sinovia modificata dalla presenza di un essudato muco-fibrinoso.

La *sinoviale* è rossa, inspessita, ricoperta talvolta da un rivestimento fibrinoso

leggerissimo. I tessuti periferici stessi sono talvolta anche edematosi. Le frangie sinoviali sono turgescenti, grazie ai capillari che contengono, i quali capillari sono dilatati e riempiti di globuli sanguigni.

Se si esamina istologicamente la sinoviale, come fecero Cornil e Ranvier, si vede che le cellule sono in via di moltiplicazione; i loro nuclei contengono parecchi nucleoli brillanti, nello stesso tempo che questi nuclei stessi sono o già divisi o in via di divisione. Non è raro di contare in una cellula da 10 a 12 nuclei; le cellule stesse sono più o meno voluminose, deformate e contengono granulazioni grassose o goccioline fine di mucina.

La *superficie cartilaginea*, malgrado la sua apparenza, è per lo più colpita; " nelle flussioni reumatiche anche leggiere, dicono Cornil e Ranvier, si trovano costantemente modificazioni della cartilagine diartrodiale ". Bouillaud le aveva già notate. Queste lesioni consistono macroscopicamente in un leggero opacamento della superficie cartilaginea, talvolta in fine fessure che separano alcune villosità le une dalle altre.

Istologicamente questa lesione è caratterizzata da una moltiplicazione delle cellule cartilaginee; allo stato normale, le capsule cartilaginee più superficiali della superficie diartrodiale sono arrotondate e contengono una cellula unica. Nell'artrite reumatica, questa cellula prolifera, si divide e le nuove cellule così formate si circondano a loro volta di una nuova capsula.

Questo processo localizzato ad isolotti alla superficie si ritrova ugualmente nelle parti profonde della cartilagine, di modo che le capsule appariscono non più ovoidali, ma sotto forma di budello allungato, riempito di capsule secondarie. Contemporaneamente la sostanza fondamentale perde la sua apparenza jalina, trasparente e si segmenta secondo un piano di sezione (*clivage*) parallelo al grande asse delle cellule cartilaginee; donde, quella frammentazione della cartilagine in piccoli lembi che si osserva talvolta in alcuni casi di reumatismo acuto che abbiano avuto una certa durata.

In una parola, queste diverse lesioni sono quelle dell'artrite acuta; sono l'espressione di una reazione violenta dell'organismo all'agente patogeno che non si è ancora nemmeno intravveduto.

In corrispondenza delle sierose, come l'endocardio, il pericardio, le lesioni, come abbiamo visto, sono innanzi tutto lesioni infiammatorie acute, che non vanno mai, in nessun punto del corpo, fino alla suppurazione.

Alterazioni del sangue. — Si sono descritti da moltissimo tempo i caratteri speciali che presenta il sangue degli ammalati di reumatismo; Sydenham lo paragonava al sangue cotennoso dei pleuritici; infatti, il sangue del salasso si rapprende in un coagulo di piccolo volume ricoperto da una membrana resistente, di colorazione giallastra.

La fibrina è aumentata di quantità, 4 a 10 per 1000 (Andral e Gavarret), mentre i materiali solidi del siero discendono fino a 80 o anche a 60 per 1000; l'emoglobina è ugualmente diminuita di quantità e cade nei casi gravi fino a 7 per 100, invece di 13, cifra normale. L'analisi chimica non ha mai dimostrato nel siero nè acido lattico, nè urea, nè acido urico.

All'ematimetro, si trova diminuito il numero dei globuli rossi, diminuzione abbastanza sensibile, perchè può andare fino ad un milione per millimetro cubico (Arch. Garrod); questa diminuzione dei globuli è presso a poco parallela a quella dell'emoglobina; di modo che si può dire che ogni globulo ha conservato la sua proporzione normale di emoglobina, salvo però al principio della convalescenza in cui, aumentando la quantità dei globuli rossi, il loro valore proprio diminuisce necessariamente.

Mentre le emazie diminuiscono, la cifra dei globuli bianchi aumenta e può andare fino a 20,000 per mmc., essendo la cifra normale di 6 a 7,000; non è però questo un processo speciale al reumatismo, poichè lo si osserva in un numero abbastanza grande di malattie acute; è un argomento da invocare per quelli che fanno del reumatismo articolare acuto una malattia infettiva. Si sa, infatti, secondo Metchnikoff, la parte fagocitaria che avrebbero i leucociti nelle malattie microbiche.

Hayem, al quale dobbiamo la maggior parte di questi particolari, ha constatato ancora un carattere importante nel sangue degli ammalati di reumatismo, ed è l'aumento considerevole della fibrina, che si mostra sotto forma di reticoli abbondanti, quando si osserva una goccia di sangue al microscopio.

Questo carattere solo avrebbe permesso ad Hayem di riconoscere, prima dell'apparizione di artropatie, un caso di reumatismo grave la cui diagnosi sarebbe stata impossibile (1).

Patogenesi. — Diverse teorie sono state emesse per ispiegare la patogenesi del reumatismo articolare acuto; esse possono ridursi a quattro principali, la teoria umorale, la teoria nevrotrofica, la teoria embolica e la teoria parassitaria.

Nella *teoria umorale* si attribuiva il reumatismo al predominio degli acidi. Tutti gli autori, invero, avevano fatto notare che i sudori di questi ammalati l'urina, la saliva erano acidi all'eccesso; per alcuni doveva trattarsi dell'acido urico (Haïg), per altri dell'acido lattico (Prout, Williams, Todd, Fuller, Richardson, ecc.). Foster, nel 1871, non aveva provocato sperimentalmente la comparsa del reumatismo in due diabetici facendo loro ingerire acido lattico? Ora, nè l'una nè l'altra di queste ipotesi sembrano potere essere sostenute, perchè non si fondano su nessun fatto positivo; Garrod non ha ritrovato l'acido urico in eccesso nel sangue, e Bartels non ha ugualmente constatato questo fatto per le urine.

Quanto all'acido lattico, non è solo nel reumatismo che lo si trova in eccesso, e niente prova che esso sia capace di produrre artriti o lesioni delle sierose viscerali.

La *teoria nevrotrofica* è stata sostenuta da Heymann, Mitchell, Froriep, Canstatt; per essi il raffreddamento, agendo sul sistema nervoso, produrrebbe, per una specie di azione riflessa trofica, delle artriti paragonabili a quelle che Charcot e i suoi allievi hanno descritto nel corso di alcune malattie nervose; si è ammesso anche che il sistema nervoso non agirebbe che in modo indiretto producendo modificazioni profonde nella vita cellulare degli elementi anatomici e disturbandone la nutrizione generale. L'alterazione umorale così prodotta sarebbe la causa diretta del reumatismo. È così, per es., che il freddo, agendo sulla pelle sudante, potrebbe produrre disturbi nella secrezione delle glandole sudoripare e determinare per assorbimento o per ritenzione una modificazione chimica degli umori.

Non si può, è vero, disconoscere, nella sintomatologia del reumatismo, l'importanza del sistema nervoso; i sudori abbondanti, i disturbi della sensibilità, l'atrofia muscolare sono l'indizio che il sistema nervoso è leso; ma non è questa una ragione sufficiente per ammettere che esso abbia una importante parte patogenica. Diciamo altrettanto della teoria di Friedländer, il quale

(1) *Bull. Soc. méd. des hôp.*, gennaio 1886.

ritiene che le determinazioni articolari sieno sintomi di una affezione del sistema nervoso centrale irritante il centro bulbare delle articolazioni, che egli localizza presso i nuclei di origine del pneumogastrico e del glossofaringeo; se le complicazioni da parte del cuore sono così frequenti, dice questo autore, ciò dipende dalla vicinanza del centro del pneumogastrico.

La *teoria embolica* è stata sostenuta da Pfeufer e Hueter; per essi, l'endocardite è il primo fenomeno del reumatismo, e si tratta di una endocardite determinata da microorganismi che penetrano nell'organismo per la pelle e gli orifizi sudoripari dilatati. Embolismi capillari con punto di partenza cardiaco vanno ad emigrare fino nelle articolazioni ed a provocare delle artriti.

È inutile far notare come, per sostenere questa teoria, bisogna ammettere dei fatti poco dimostrati.

La *teoria infettiva*, che ammette che il reumatismo avrebbe per causa l'introduzione e lo sviluppo nell'economia di un microorganismo, conta oggi numerosi aderenti che si fondano, per sostenere le loro idee, su ragioni cliniche e batteriologiche. Clinicamente, il reumatismo si comporta come una febbre, una malattia infettiva; incomincia bruscamente, spesso con una elevazione di temperatura affatto sproporzionata con la manifestazione articolare. Talvolta anche la temperatura è elevata e persiste parecchi giorni mentre nessuna articolazione è affetta. L'abbattimento è estremo, la lingua è saburrale, qualche fiata secca; le urine sono rare, sedimentose o talvolta albuminose. Non sono questi caratteri appartenenti alle malattie infettive?

Le complicazioni viscerali, l'endocardite soprattutto, sono anche delle prove cliniche che militano in favore di questa opinione; lo stesso è delle flussioni che si producono sulle grandi sierose, la pleura, il pericardio, le meningi, o delle complicazioni vascolari che talvolta si osservano.

Ed anche l'eziologia del reumatismo può essere invocata in alcuni casi; è così che il reumatismo, come la pneumonite, può dominare più frequentemente in certe epoche dell'anno che in altre, ovvero anche il reumatismo, sia per sè stesso, sia per le sue complicazioni, si mostra più grave in certi momenti. Parecchi autori, Mantle, Edlefsen, hanno da parte loro riferito delle vere piccole epidemie di casa.

Finalmente, se si osservassero altri fatti analoghi a quelli riferiti da Pocock e Schaefer, si avrebbero in essi degli argomenti importanti; si trattava, infatti, di donne incinte affette da reumatismo e che partorirono bambini i quali, dopo la loro nascita, furono colpiti da reumatismo articolare acuto, mentre questa malattia è eccezionale nei neonati.

Riassumendo, la clinica ci fa supporre la natura realmente infettiva del reumatismo acuto.

Sventuratamente, fino ad oggi la batteriologia non ci ha fornito prove sufficienti perchè questa nozione possa essere ammessa senza contestazione.

Già nel 1874, Klebs ammetteva l'esistenza, nel reumatismo, di microorganismi, di monadine che egli considerava come gli agenti patogeni di questa malattia; poi Wilson, Leyden, Mantle (1), Popoff (2), Bordas (3), Achalme (4),

---

(1) Mantle, *British med. Journ.*, 1887, p. 1381.

(2) Popoff, Anal. in *Wiener medic. Presse*, 1888, p. 161.

(3) Bordas, *Méd. moderne*, 21 maggio 1890.

(4) Achalme, *Soc. de Biol.*, 25 luglio 1891.

descrivono dei microorganismi, diversi gli uni dagli altri; ora si tratta di un micrococco, ora, come nel caso di Achalme, di un bacillo poco mobile che si colora benissimo col bleu di Löffler, senza scolorarsi col metodo di Gram; questo bacillo anaerobio si sviluppava soprattutto bene sul brodo o sulla gelatina a 27°. Esso venne rinvenuto nel liquido pericardico, nel sangue delle cavità cardiache e in corrispondenza delle valvole auricolo-ventricolari. Infine Lucatello (di Genova) (1) descrisse ugualmente un microbio anaerobio, che si avvicinerebbe abbastanza a quello descritto da Achalme.

Oltre questi microorganismi più o meno ipotetici, parecchi autori hanno rinvenuto nel reumatismo microorganismi volgari, microorganismi piogeni; Birsch-Hirschfeld (2), in cinque casi di reumatismo, ha ritrovato ora degli streptococchi, ora degli stafilococchi sia in corrispondenza delle vegetazioni endocardiche, sia in corrispondenza delle articolazioni; Bouchard e Charrin (3) hanno constatato la presenza dello stafilococco bianco, Triboulet (4) quella di due stafilococchi, Sahli (5) ha visto lo stafilococco citreo sia nel sangue, sia in corrispondenza delle vegetazioni del cuore o nella spessezza delle sinoviali.

L'insieme delle nostre conoscenze su questo argomento è adunque di necessità ben ristretto; è difficile dar loro un valore qualunque e bisogna attendere altre ricerche, che verranno, senza dubbio, ad illuminarci subito. In ogni caso, prima di essere meglio edotti, non è possibile ammettere la teoria di Sée e Bordas, i quali vorrebbero considerare il reumatismo come una specie di setticemia attenuata, caratterizzata dal suo pleomorfismo eziologico (6).

Trattamento.

Bisogna dapprima, nella cura del reumatismo articolare acuto, istituire *una igiene* appropriata.

Si raccomanderà all'infermo di rimanere assolutamente a letto, anche quando i dolori saranno scomparsi; il letto sarà situato al riparo dalle correnti di aria troppo vive; le coperte verranno tenute calde e saranno leggiere quanto più sarà possibile, poichè il loro peso potrebbe essere, nei casi acuti, l'occasione di vere sofferenze.

L'infermo sarà alimentato molto leggermente, con brodi, zuppe e soprattutto con latte preso in abbondanza; si prescriveranno anche delle tisane diuretiche; si eviterà la costipazione con lassativi o leggieri purganti.

Quanto alla *cura farmaceutica* propriamente detta, l'accordo è unanime oggi per riconoscere l'efficacia assoluta della medicazione salicilica; ma prima di essa il numero dei mezzi ai quali si ricorreva era considerevole. Noi non

---

(1) Lucatello, V Congrès de la Soc. ital. de méd. int. in *Sem. méd.*, 1892, p. 452.

(2) Birsch-Hirschfeld, Congrès de méd. int., Wiesbaden 1888.

(3) Bouchard e Charrin, Assoc. franç. pour l'avancement des sciences, 1891.

(4) Triboulet, *Rev. de Méd.*, 1892.

(5) Sahli, *Corresp.-Bl. für schw. Ærtz.*, 1892, n. 1. [V. pure: Sahli, Zur Ætiologie des acuten Gelenk-rheumatismus; *Deutsche für klin. Med.*, Bd. LI, pag. 451 e seg., 1893 (S.)].

(6) In una recente tesi De Saint-Germain (Étude clinique et expérimentale sur la pathogénie du rhumatisme articulaire aigu, Thèse de Paris, 1893), ha nuovamente, ma senza alcun risultato, ricercato l'esistenza di microorganismi nel versamento delle artriti reumatiche.

insisteremo su questo punto di terapia che, realmente, oggi non ha che un interesse storico.

Il salasso preconizzato su vasta scala da Bouillaud, i vescicatorii, le ventose hanno volta a volta avuto il loro successo. Anche la lista dei medicamenti è molto lunga: il *percloruro di ferro*, il *tartaro stibiato*, il *colchico*, il *veratro verde*, il *guaiaco*, l'*aconito*, il *cianara*, il *succo di limone*, l'*ammoniaca*, ecc. I più conosciuti ed i più frequentemente adoperati erano, alcuni anni or sono, il *solfato di chinina*, il *bicarbonato di soda*, il *cloridrato di trimetilamina*, che vennero utilizzati sovente non senza successo.

Dopo l'introduzione in terapia dei *preparati salicilici*, è a questi che nella grande maggioranza dei casi si è ricorso; è la *salicina* che fu la prima volta adoperata da Maclagan, nel 1874, partendo dalla strana idea che il reumatismo, essendo di natura malarica, il salice, che vegeta nei paesi in cui domina il reumatismo, doveva contenere il medicamento di questa malattia, come la china, che cresce nei paesi di malaria, contiene la chinina.

Buss richiamò l'attenzione sull'*acido salicilico*, indi Stricker, nel 1876 e 1877, annunziò i felici e costanti risultati ottenuti da questa medicazione; Senator sostituì all'acido salicilico il *salicilato di soda*, meno irritante e meno tossico, e G. Sée, nel 1877, fece conoscere in Francia il modo di adoperare questo medicamento ed i successi meravigliosi che egli aveva sempre constatato nel reumatismo articolare acuto.

Da allora, questo metodo terapeutico è di gran lunga il più usato.

Gli *effetti* del salicilato di soda si traducono in una *rapida diminuzione del dolore;* già dopo 12 a 18 ore, i dolori sono meno vivi, e verso il 13º o 14º giorno essi sono completamente cessati, e non si vede generalmente che altre articolazioni vengano colpite.

Insieme al dolore che diminuisce, si *abbassa la temperatura;* in tre, cinque o sette giorni, essa scende al grado normale.

Sono questi i due effetti principali osservati dopo l'uso del salicilato di soda; ma, perchè sieno durevoli, la medicazione deve essere continuata dopo la scomparsa dei sintomi morbosi, poichè senza ciò questi possono ricomparire con nuova intensità.

Determinando così un'azione abortiva sul reumatismo articolare acuto, ed abbreviandone considerevolmente la durata, si può sperare, in una certa misura, di prevenire le complicazioni viscerali; questa, almeno, è l'opinione di Senator, di Brown, di Ibell. Sventuratamente, è ben noto che, se la lesione viscerale è in via di evoluzione, il trattamento salicilico non ha alcuna influenza su di essa.

Quale è il modo di azione dei preparati salicilici? Maclagan, Bristowe, Senator, li considerano come veri specifici del reumatismo. La cosa non è dimostrata e la loro poca efficacia nell'allontanare le infiammazioni viscerali sembra dimostrare il contrario. Alcuni credono che i salicilati agiscano sugli elementi articolari modificandone la nutrizione, altri che posseggano la proprietà di impedire l'accumulo intra-organico dell'acido urico e dell'acido lattico, altri infine che agiscano sul sistema nervoso come un vero anestetico. Qualunque sia il suo modo di azione reale, si può dire che il salicilato di soda è, sicuramente, un potente agente di eliminazione; sotto la sua influenza, le urine aumentano e la quantità degli escreti, soprattutto delle sostanze azotate, cresce transitoriamente in notevole proporzione.

Il salicilato di soda è il più adoperato tra tutti i preparati salicilici. Lo si somministra in dose variabile secondo l'intensità della malattia, da 4 ad

8 grammi; alcuni lo dànno a forti dosi, come voleva Stricker, altri — e sono i più — preferiscono frazionare le dosi, in modo da somministrare ad ogni volta 1 o 2 grammi al massimo.

Il medicamento è preso in cartine o in una pozione con infuso aromatico, acqua di menta per esempio, o con una piccola quantità di rhum [o di Marsala] per mascherare il cattivo sapore del salicilato.

Si continua la dose massima del farmaco finchè esistono febbre e dolori, poi la si diminuisce progressivamente, ma l'essenziale è di non cessare bruscamente la somministrazione del salicilato di soda e di continuarla per parecchi giorni, a debole dose, dopo la scomparsa dei sintomi.

L'uso dei salicilati può dar luogo a *fenomeni tossici;* i più frequentemente osservati sono disturbi gastrici, vomiti e soprattutto ronzìi di orecchi e sordità, talvolta abbastanza penosi, perchè si debba diminuire la dose del farmaco. Si son citate anche epistassi, fenomeni di deficienza cardiaca, come debolezza del polso, indebolimento del primo suono, ovvero anche disturbi cerebrali, cefalalgia, delirio. Questi ultimi fatti, molto eccezionali del resto, richiedono una immediata sospensione del medicamento.

A parte questi fenomeni tossici, esistono altre controindicazioni? Per la maggior parte degli autori, l'albuminuria, l'impermeabilità renale, l'esistenza di una gravidanza concomitante sarebbero le principali controindicazioni della cura salicilica.

L'albuminuria stessa, ma senza ragioni molto valevoli, è stata considerata come una possibile conseguenza della cura salicilica.

In ogni caso, la comparsa di accidenti cerebrali è pel maggior numero dei medici una formale controindicazione; quanto alle lesioni cardiache, se non sono influenzate dalla cura salicilica, non richiedono tuttavia la cessazione del farmaco (*a*).

Oltre alla cura salicilica, si può ricorrere ad altre sostanze, come l'*antipirina*, l'*esalgina*, la *fenacetina*, che calmano i sintomi, dolore e febbre; nei casi in cui il salicilato di soda è controindicato, si potrà utilizzarli spesso con successo. Infine, tra i medicamenti più anticamente conosciuti, il *solfato di chinina*, il *bicarbonato di soda* possono essere ugualmente utilizzati non senza felici risultati. Bouchard ha anche il sistema di associare ordinariamente al salicilato il bicarbonato di soda alla dose di 10 grammi al giorno.

L'esagerazione di un certo numero di sintomi può talvolta richiedere l'applicazione di mezzi speciali. Così i sudori profusi, abbondanti, possono essere combattuti con la somministrazione di 1 a 2 granuli (di un milligrammo l'uno) di *solfato neutro di atropina;* le artriti possono essere combattute con coverture di ovatta precedute da unzioni calmanti con balsamo o linimento calmante (olio di giusquiamo con aggiunta di laudano e cloroformio), ecc. Si potrà anche talvolta ricorrere all'applicazione di vescicanti a striscie, secondo il metodo di Lasègue, ma bisognerà riserbare questo mezzo al reumatismo subacuto, quando i dolori persistono tenacemente in corrispondenza delle articolazioni; questa

---

(*a*) [Oltre al salicilato di soda, sono pure utili, all'incirca alle stesse dosi, il salicilato di etile, l'essenza di Wintergrünn od olio di Gaultheria (salicilato di metile), che nelle mani di Bozzolo hanno dato buoni risultati. Bozzolo ha pure usato con vantaggio per applicazioni locali, sulle articolazioni malate, l'ittiolo sotto forma di pomata al 10-25-50 %. In questi ultimi tempi vennero pur largamente usate, sotto forma di pomata pura, l'acido salicilico, o il salicilato di soda, nella cura del reumatismo articolare acuto o subacuto (S.)].

cura, infatti, non è senza inconvenienti a causa di possibili accidenti che possono manifestarsi da parte della vescica o dei reni.

La complicazione del reumatismo articolare acuto che richiede la cura più pronta ed energica, è senza dubbio l'*iperpiressia.* Tutte le volte, infatti, che nel corso del reumatismo, senza causa nota, si vede la temperatura raggiungere e mantenersi ad un grado elevato, si impone una nuova e formale indicazione, quella di ricorrere alla medicazione antipiretica, di cui il *metodo idroterapico* è oggi il migliore rappresentante da noi conosciuto.

Questo metodo è stato preconizzato in Inghilterra, nel 1871, da Wilson Fox, poi in Francia da M. Raynaud, Blachez, Féréol, Colrat, ecc.; i suoi successi oggi sono numerosi ed esso costituisce, senza dubbio, il miglior metodo di cura che possediamo pel reumatismo cerebrale, di cui l'iperpiresi è uno dei sintomi dominanti.

Le lozioni fredde possono talvolta rendere dei servigi, ma, nei casi in cui la situazione può divenire rapidamente grave, vale meglio ricorrere subito ad un metodo di cura più energico, ai bagni. Si può adoperare immediatamente il bagno freddo a 20° o 22°, ovvero ricorrere al bagno tiepido a 36°, che si raffredda progressivamente fino a 20° o anche a 16° secondo il metodo inglese, aggiungendovi acqua fredda o ghiaccio.

L'infermo è situato nel bagno, avvolto in un lenzuolo o interamente nudo, e lo vi si lascia un tempo sufficiente perchè, in modo generale, la temperatura si abbassi fino a 38°,5 circa. Questo tempo è eminentemente variabile, secondo gli individui, e può durare più o meno lungamente.

In ogni caso, il bagno deve essere somministrato con le maggiori precauzioni, si faranno abluzioni fredde o applicazioni di ghiaccio sulla testa e si dovrà cacciare l'infermo dal bagno appena i brividi saranno troppo prolungati o alla minima minaccia di sincope; con bottiglie calde, con iniezioni di etere o di caffeina si può rimediare ai possibili accidenti.

Una volta uscito dal bagno, l'infermo è riscaldato, fregato con panni caldi, mentre gli si somministrano bevande calde, vino caldo, ecc. Spesso, allora, si vede l'agitazione dell'infermo cessare e un sonno riparatore calmarlo per alcune ore.

La temperatura sarà esaminata dopo il bagno, e se, dopo alcune ore, fosse di nuovo aumentata, non bisognerebbe esitare a ricominciare la stessa cura. È grazie a cure incessanti che si è arrivati a salvare infermi il cui stato sembrava del tutto disperato.

I casi più gravi, il delirio, il coma, l'esistenza di cardiopatie non sono controindicazioni al metodo idroterapico, i cui successi non si contano più.

Quanto alle stesse indicazioni del bagno freddo, esse sono fornite dal termometro; quando questo raggiunge o si mantiene a 40°,5, non bisogna esitare a ricorrervi, ma anche con una temperatura meno elevata, se l'agitazione è grande ed il delirio diviene permanente, l'indicazione del bagno freddo si impone in modo formale.

Le complicazioni viscerali del reumatismo reclamano alcune indicazioni speciali. È di regola, quando si constata l'inizio di una endocardite, di una pericardite, di una pleurite, di praticare un piccolo salasso locale con delle ventose scarificate; questa medicazione è certamente utile in molti casi. È lo stesso dell'applicazione di piccoli vescicanti volanti. Si sarà anche autorizzati, quando il cuore sembra indebolirsi, a prescrivere piccole dosi di digitale o di digitalina o di un tonico cardiaco [strofanto, caffeina, adonide, ecc.]. Jaccoud,

nei casi di reumatismo viscerale con grandi manifestazioni, usa volentieri il *tartaro stibiato* alla dose di 20 a 40 centigrammi, ma ha trovato pochi seguaci. Egli consiglia pure, quando la flussione articolare è diminuita, quando predominano le manifestazioni delle sierose viscerali, di ricorrere all'applicazione di vescicanti in corrispondenza delle articolazioni per richiamare l'artrite scomparsa.

Durante la convalescenza e dopo la guarigione, l'infermo seguirà una igiene severa e si metterà, quanto più è possibile, al riparo dalle cause che possono determinare la comparsa di un attacco; eviterà i raffreddamenti, l'umidità, indosserà vestiti di lana, ecc. Gli si prescriveranno dei tonici, soprattutto preparati ferruginosi; finalmente, se persistono dolori articolari, le frizioni, il massaggio o una cura in una stazione balneare, le cui acque agiscono spesso più per la loro termalità che per la loro composizione, potranno rendergli dei servigi. Le acque clorurate sodiche o solforose saranno prescritte nei casi in cui i residui articolari sono divenuti torpidi; [sovrani i fanghi di Acqui in questi casi, la cui applicazione è seguita da un bagno solforoso (S.)], mentre ai residui articolari ancora eccitabili converranno soprattutto le acque calde e leggermente mineralizzate.

TRATTATO DI MEDICINA

MALATTIE DEI RENI E DELLE CAPSULE SURRENALI

di A. BRAULT
Medico all'Ospedale Tenon

Traduzione italiana dei Dottori

SILVIO LOVISETTI, VITTORIO COLLA e FABRIZIO MAFFI

MALATTIE DEI RENI E DELLE CAPSULE SURRENALI

di A. BRAULT

Medico all'Ospedale Tenon

CAPITOLO I.

DELL'ALBUMINURIA (a)

I.

DELLE ALBUMINE URINARIE

La presenza dell'albumina nelle urine, aveva al tempo delle prime pubblicazioni di Bright, il valore di un segno caratteristico di un'alterazione renale. Preceduto da Wells e da Bostock, Bright aveva però constatata l'albuminuria anche in persone apparentemente in buona salute. Ma questa parte della storia dell'albuminuria fu posta presto in dimenticanza.

Qualche anno dopo, Graves (1) invece di considerare l'albuminuria come la conseguenza delle lesioni croniche dei reni, sostenne che le modificazioni del parenchima renale erano da attribuirsi all'albuminuria. Negli idropici l'albumina si depositerebbe in concrezioni granulari nei lobuli durante la secrezione dell'urina, e determinerebbe per mezzo di una irritazione locale le alterazioni che si osservano all'autopsia.

Questa completa diversità di vedute fra Graves e i successori di Bright, fu il punto di partenza delle teorie che ancora al giorno d'oggi dividono i patologi. Affermano gli uni che l'albuminuria non può comparire che in seguito ad un'alterazione del filtro renale, gli altri invece suppongono che il sangue porti in circolo delle albumine modificate nella loro composizione, paragonabili a delle sostanze irritanti, e capaci alla lunga di produrre le più profonde alterazioni nella ghiandola renale. Con qualche modificazione di poco conto noi troviamo ancora al giorno d'oggi queste teorie. La seconda modificata da Semmola, ha perduto molto terreno; la prima è quasi da tutti accettata.

È però giusto far notare che, fra queste due opinioni estreme, merita un posto anche l'idea difesa da Elliotson, Copland, Gubler, Jaccoud, della possibilità cioè del passaggio di una albumina modificata nelle urine, senza che i reni ne risentano alcun effetto. L'albumina diventata per diverse ragioni più

(a) Traduzione del Dottor Silvio Lovisetti.

(1) Graves, *London med. Gaz.*, 1831, e *Dublin Journ. of med. Sc.*, 1834.

diffusibile, passerebbe più facilmente nell'urina (Prout, Canstatt, Lehmann, Mialhe e Pressat, Corvisart, Schiff, Vogel, Jaccoud).

Noi sappiamo al contrario che certe forme di nefriti possono svolgersi senza albuminuria, così che Bright le aveva già notate a proposito della seconda forma.

In ogni studio sull'albuminuria si deve adunque fin dal principio cercare di stabilire qual'è la composizione dell'albumina che si trova nell'urina, e quali sono le condizioni che ne favoriscono il passaggio.

A. — Dell'albumina dell'urina — Sua composizione Sierina — Globulina.

L'albumina che si trova nell'urina è coagulabile al calore. È questo un carattere conosciuto fin dal tempo di Cotugno. Essa è anche precipitata dall'acido nitrico a freddo, e si ridiscioglie in un eccesso d'acido, se l'urina non ne contiene che una piccola quantità. Senza parlare degli altri reattivi che precipitano l'albumina, queste due serie di esperienze sono pure applicabili all'albumina del sangue. Ricerche più recenti hanno fatto conoscere che questo metodo è abbastanza grossolano, e che l'albumina precipitabile col calore e coll'acido nitrico, tanto nel sangue quanto nell'urina, comprende due varietà ben distinte di albumina, la sierina e la globulina. Questi risultati sono favorevoli alla teoria dell'origine sanguigna dell'albumina dell'urina. Accanto a queste due varietà, si possono nell'urina isolare altre albumine non precipitabili col calore. Fra le più conosciute, il propeptone (emialbumosi) precipita coll'acido nitrico, ma si ridiscioglie col calore; il peptone non è precipitabile nè col calore nè coll'acido nitrico.

Sono state anche segnalate diverse varietà meno importanti. Si osserverebbero delle materie albuminoidi, che presentano la reazione della *caseina* (Senator), della *mucina* (C. de Noorden); opinione questa messa in dubbio da Senator e da Schreiber. Per G. Stewart, la mucina non è un'albumina, ma una sostanza albuminoide.

Quest'ultimo autore nota ancora nelle urine l'*acidalbumina* o *sintonina*, che si produce con facilità artificialmente mediante l'acidificazione dell'urina; essa in certi casi può essere preformata; l'*alcali albumina* o *proteina;* l'*emoglobina*, di cui parleremo altrove; la *fibrina*, che allo stato normale non si ritrova nel sangue, ma che può riscontrarsi in tutti quei casi in cui si producono l'ematuria, la chiluria e la desquamazione renale; finalmente delle altre d'importanza minore, come la *lardaceina*, materia cerea od amiloide, e molte altre appena supposte.

Si potrebbe senza alcun utile allungare questa numerazione. Per dir vero, di veramente degna di menzione non vi sono che la sierina, la globulina, il propeptone ed il peptone. Sono queste le sole varietà che abbiano al giorno d'oggi importanza pratica.

La *sierina* e la *globulina* costituiscono da sole quasi la totalità delle albumine urinarie. Le altre varietà non esistono spesso che allo stato di traccie o in ben determinate condizioni, e d'altra parte sono senza influenza sulla produzione delle nefriti. È raro che queste due albumine non si trovino al tempo stesso nell'urina, e sovente in proporzioni assai simili a quelle, secondo le quali si ritrovano nel sangue. Secondo Hammarsten, nell'uomo

la sierina rappresenta il 4,516 per 100 del siero sanguigno e la globulina 3,103 per 100; nel cavallo e nel bue al contrario la globulina supera normalmente la sierina. Se questa proporzione fosse sempre conservata nelle urine, non vi sarebbe senza dubbio difficoltà alcuna ad accettare l'idea che le albumine dell'urina e quelle del siero sanguigno sieno identiche. Ma questa proporzione può variare entro limiti assai estesi, e se è un'eccezione trovare la sierina sola, è meno raro trovare isolata la globulina.

Si sa oggigiorno che la *globulinuria* predomina nelle nefriti acute (F. A. Hoffmann, Senator). Si trova anche molto abbondante nella degenerazione amiloide dei reni (Bartels, Senator) (1). Nel corso delle altre nefriti la globulina va di pari passo colla sierina. Perchè queste variazioni, se l'albuminuria risulta dal trasudamento di una parte del siero sanguigno dal glomerulo? Si può a ciò rispondere con Senator, che anche nel sangue il rapporto della sierina e della globulina è molto variabile. Burckhardt avrebbe constatato che nel digiuno la proporzione è invertita, la sierina diminuisce, e aumenta la globulina.

Per cui, durante il corso delle affezioni renali, sarebbe utile confrontare le analisi del siero con quelle dell'urina albuminosa dal punto di vista del loro contenuto in sierina ed in globulina, prima di asserire che non vi è alcun parallelismo nel rapporto di queste due sostanze nel sangue e nell'urina. Si sarà allora tanto meno sorpresi di questa osservazione che nelle febbri e nelle malattie croniche esaurienti che producono la degenerazione amiloide, la nutrizione è profondamente turbata. Questa sola perturbazione degli atti nutritivi può spiegare le variazioni osservate da qualche autore nella proporzione della sierina e della globulina, poichè questa modificazione venne constatata durante il digiuno.

In una questione così complessa, bisogna pure tener conto dei risultati contraddittorii ottenuti dai diversi osservatori. Si disse per esempio che se nelle nefriti acute la globulina supera in quantità la sierina si è perchè è più diffusibile. Per istabilire questa asserzione, si fece filtrare dell'urina attraverso a membrane animali. Per Kühne la globulina passa più facilmente, Gottwald afferma il contrario, Hammarsten e Hoffmann restano nel dubbio. Quest'ultimo avrebbe constatato infatti che la sierina e la globulina si trovano nel liquido ascitico nello stesso rapporto che nel sangue. Egli da questo conclude, e pare a ragione, che la filtrabilità delle due sostanze è la stessa nelle condizioni nelle quali avviene nell'uomo la trasudazione del siero sanguigno. Non è questa, malgrado tutto, una ragione decisiva, il meccanismo della filtrazione dell'urina e le modificazioni della pressione e della velocità nel glomerulo, non possono essere paragonate alle alterazioni vasali prodotte nel peritoneo dall'infiammazione.

Dal punto di vista quindi della potenza di filtrazione della globulina la questione resta insoluta. La discussione su questo punto non può essere di alcuna utilità, giacchè le obbiezioni alle esperienze della filtrazione dei liquidi attraverso alle membrane animali sono numerose. Senator ha dimostrato che anche operando su membrane fresche, ed impiegando liquidi non albuminosi, le condizioni variavano dal principio alla fine d'una medesima esperienza.

---

(1) Senator si difende dall'aver sostenuto che nel rene amiloide l'urina contenga più globulina che sierina. Ecco le sue testuali parole: “ Da quello che le osservazioni fatte fino al presente permettono di conchiudere, mi sembra che la degenerazione amiloide sia quella che, fra le nefriti croniche, fornisce l'urina *relativamente più ricca in paraglobulina* ”.

Bisogna adunque riprendere lo studio comparativo di cui abbiamo parlato, e non tralasciare all'occasione l'esame del siero di sangue, già molto in uso al tempo di Bostock e di Rayer, ma affatto abbandonato ai giorni nostri. Ora nello studio dell'albuminuria si comprende quale importanza vi sarebbe a precisare il rapporto di queste due albumine del siero allo stato fisiologico e le variazioni di questo rapporto nel sangue e nell'urina durante gli stati morbosi. Così nè l'osservazione, nè l'esperienza sono riuscite a stabilire per la sierina e la globulina delle proprietà fisiche di trasudazione differenti.

Le reazioni chimiche speciali a ciascuna di queste sostanze sono al contrario perfettamente conosciute. Tutte due sono coagulabili al calore ed all'acido nitrico ed anche con la serie dei reattivi impiegati per isvelare le più piccole quantità d'albumina nell'urina, come i reattivi di Tanret, di Millard (di New York) e l'acido picrico, a cui Grainger Stewart dà la preferenza. Ma la globulina è precipitabile nell'urina e a freddo con una soluzione acquosa concentrata di solfato di magnesia; questa reazione la separa nettamente dalla sierina, dal propeptone e dal peptone. Dopo ventiquattro ore la reazione è terminata. Prendendo allora un altro volume eguale di urina e coagulandola in massa col calore si ha la quantità di albumina totale. La differenza dà la quantità di sierina.

Sappiamo già che la globulina si trova specialmente nelle nefriti acute, e nei primi periodi delle malattie infettive. Questo può dipendere dall'aumento reale della globulina nel siero, ma bisogna che vi sia coesistente una lesione renale, poichè nulla ci prova la maggior diffusibilità nei glomeruli di questa varietà d'albumina.

Supponendo che ulteriori analisi dimostrino l'esistenza nel siero di una quantità maggiore di globulina durante il corso delle malattie infettive, che non allo stato fisiologico, resterebbe a ricercare donde provenga questa globulina. Senator e Hoffmann emettono l'ipotesi dell'aumento della globulina nel sangue in seguito a profonde distruzioni organiche, ma ov'è la prova di questa asserzione? Senator suppone anche che l'albumina che si trova nell'urina, possa, in tutto od in parte, originarsi dagli epitelii renali, l'elemento albuminoso del quale si avvicina di molto alla globulina. La desquamazione di questi epitelii, e l'intima mescolanza dei loro detriti nelle urine manterrebbero in sospensione una certa quantità di globulina dimostrabile coll'esame chimico. Questa idea molto ingegnosa merita di essere confermata, poichè non si comprenderebbe per qual motivo la globulina non sia sempre predominante nelle urine delle nefriti a decorso rapido. Si sa che nelle nefriti gli epitelii sono quasi sempre fortemente lesi, tuttavia questa predominanza non è stata mai stabilita.

Quando si assoggetta un'urina febbrile all'azione successiva del calore e d'un acido debole (l'acido acetico, per esempio) si può ottenere un coagulo le cui proprietà sono variabili. Ora l'albumina appare in piccole concrezioni granulose di diversa dimensione, ora anche in fiocchi che cadono rapidamente al fondo del tubo d'assaggio. In quest'ultimo caso vi è nefrite (Bouchard). L'esame dell'urina dev'essere ripetuto di tempo in tempo, per giudicare, dalla quantità eliminata in ogni giorno, dell'aggravamento o del miglioramento del processo morboso. Se il coagulo è semplicemente formato da una nubecola omogenea non grumosa occupante tutta l'altezza della parte sottoposta all'ebollizione e senza tendenza a precipitare al fondo del tubo d'assaggio, si può

eliminare l'idea della nefrite e pensare che l'albumina indichi semplicemente un'alterazione del sangue, e che il rene mantenga la sua struttura. Nel primo caso l'albumina si dice *retrattile*, nel secondo essa è *non retrattile*.

Si fece a quest'opinione di Bouchard l'obbiezione che urine povere di albumina davano sovente un coagulo non retrattile, e che bastava prendere un'urina molto albuminosa ed allungarla con acqua per ottenere un grado tale di diluzione che l'albumina restasse coagulata sotto forma di nubecola senza apparenza di retrattilità (Capitan). Noi abbiamo ripetuto diverse volte questa esperienza e con successo. D'altra parte ricerche di Lépine e Cazeneuve (1), di Rodet hanno stabilito che una semplice aggiunta di sale o di acido acetico determina a volontà la retrazione o la non retrazione dell'urina albuminosa.

Ma non ci sembra che tutte queste ragioni rendano meno validi i risultati ottenuti da Bouchard sulle urine albuminose febbrili. Il fatto clinico conserva a nostro avviso la sua importanza. E invero riesce impossibile non vedere il rapporto che vi è fra questi fatti osservati da Bouchard e quelli indicati da Senator e Hoffmann, a proposito dell'albuminuria nelle malattie febbrili. Se realmente la globulina rappresenta quasi la totalità dell'albumina urinaria nel primo periodo delle malattie generali, i risultati ottenuti da Bouchard ricevono una spiegazione naturale. Si sa che la globulina non si retrae sotto l'influenza del calore o degli acidi tanto quanto la sierina, e che può restare allo stato di nubecola. Le urine chiaramente non retrattili adunque sarebbero forse urine nelle quali la globulina rappresenterebbe la più gran parte dell'albumina che si trova in sospensione. Da questo a concludere che il rene è sano sembraci sia troppo presto. L'idea di una leggera nefrite o di una nefrite da congestione, le cui lesioni sono facilmente riparabili, parci altrettanto sostenibile quanto quella di una speciale costituzione delle albumine del siero. È difficile pretendere che nelle albuminurie febbrili il rene non soffra punto nella sua funzione d'organo d'eliminazione, e le osservazioni microscopiche dimostrano che esso sfugge raramente agli assalti della malattia.

Attenendosi ai fatti della clinica e dell'esperienza, è quindi al giorno d'oggi impossibile distinguere la sierina e la globulina trovate nell'urina dalle stesse sostanze che si riscontrano nel siero sanguigno. Abbiamo antecedentemente veduto che non si poteva fare alcun conto dei tentativi di filtrazione dell'urina albuminosa attraverso alle membrane animali. Le esperienze di Pavy sull'urina d'un tisico, quelle di Lépine sulla maggiore diffusibilità dell'albumina, dopo il pasto, in un ammalato affetto da nefrite cronica, sono insufficienti per modificare queste conclusioni. Al contrario abbiamo veduto che le reazioni chimiche constatate su queste due sostanze nell'urina e nel sangue concludevano per la loro identità. Anche le ricerche già antiche di Mialhe dànno a questa idea una conferma indiretta. Egli aveva notato che precipitando l'albumina del bianco d'uovo coll'acido nitrico, non poteva arrivare a ridisciogliere una piccola parte di questo precipitato in un eccesso d'acido. Questa reazione differenzia sufficientemente l'albumina del bianco d'uovo della sierina e dalla globulina, e sappiamo che l'ovo-albumina si comporta diversamente dalle albumine dell'urina, quando viene iniettata nel sangue. Al contrario, non si è mai trovata la più piccola reazione chimica differenziale fra la sierina e la globulina del sangue e quelle che si trovano nelle urine; in ogni caso non si è notata reazione alcuna, che rammentasse i caratteri proprii dell'albumina del bianco d'uovo. È questa una ragione di più in favore

---

(1) Lépine e Cazeneuve, *Soc. de Biol.*, 1881.

dell'identità dell'albumina del siero e dell'albumina dell'urina, identità accettata già da Becquerel e Vernois.

Le ostinate ricerche di Semmola, proseguite per più di trent'anni, non possono ancora, malgrado il loro interesse, renderci convinti. Inutilmente questo autore ricercò i caratteri fisici e le reazioni chimiche differenziali dell'albumina nel sangue dei nefritici. La teoria della discrasia albuminosa difesa da Semmola è basata unicamente sulle proprietà della particolare diffusibilità dell'albumina del siero, diffusibilità che aumenta coi progressi della malattia, e coll'abbondanza dell'albumina nell'urina. Si ritroverebbe allora albumina nelle diverse secrezioni e specialmente nella saliva e nella bile. Nel siero normale, o appartenente ad ammalati affetti da albuminuria non nefritica, da albuminuria cardiaca fra le altre, gli albuminoidi sarebbero diffusibili in un grado molto minore, e questa diffusibilità non avrebbe nessun rapporto colla quantità di albumina emessa colle urine. Sono questi risultati sufficienti ad assicurare la buona riuscita della teoria della discrasia albuminosa, o, come la chiama Semmola, dell'*eteralbuminemia?*

È bene aspettare altre prove, perchè se la discrasia albuminosa è problematica, la frequenza delle lesioni renali nelle intossicazioni e nelle infezioni è al giorno d'oggi ampiamente dimostrata. Si sa che il sangue serve di veicolo a un numero illimitato di agenti tossici ed infettivi, la cui azione irritante lascia spesso traccie del loro passaggio. Si può quindi, fino a dimostrazione contraria, nel caso d'albuminuria con albumina coagulabile al calore, accettare l'idea di una alterazione renale. Per quanto concerne l'eliminazione della sierina e della globulina, le più recenti osservazioni non hanno smentito questo modo di vedere. Riassumendo, la presenza nelle urine delle due albumine attualmente isolate nel siero allo stato normale, sembra inseparabile dall'idea di una lesione. È questo un punto sul quale bisognerà ritornare a proposito della patogenesi delle nefriti. Semmola, adoperando l'albumina del bianco d'uovo, che, come abbiamo detto, è assai diversa dalle albumine del sangue, ha potuto produrre delle nefriti. Lecorché, Talamon, Hayem, Senator hanno dimostrato che quest'albumina agiva come una sostanza straniera, al pari di un veleno. È adunque per una induzione precoce che si attribuiscono alle materie albuminoidi del sangue, delle proprietà analoghe a quelle dell'albumina del bianco d'uovo. Non vi è nulla infatti che dimostri che la sierina e la globulina siano albumine modificate.

Concluderemo che l'albumina del sangue non passa mai nelle urine, senza che il rene sia alterato (1). È possibile che i caratteri chimici di questa albumina sieno affatto diversi allo stato di salute, e allo stato di malattia. Fino ad oggi è questa una ipotesi, che nè la clinica, nè l'esperienza hanno potuto verificare.

B. — Peptone e Peptonuria, Propeptone e Propeptonuria.

Non si può dire altrettanto di certe sostanze albuminoidi che ordinariamente non entrano a costituire il siero sanguigno, e sulle quali il calore non

---

(1) L'alterazione del rene è presa qui nel suo significato più generale, quello cioè d'una esagerata permeabilità dei capillari del glomerulo, dipendente da una lesione organica, da una stasi prolungata, da un'azione nervosa. Sotto queste diverse influenze, l'epitelio del glomerulo modificato non può impedire il passaggio dell'albumina (Heidenhain, Cornil e Brault, Lecorché e Talamon).

ha azione alcuna. Esse passano facilmente nell'urina e non sembra che il rene nel lasciarle passare si alteri in modo manifesto; si tratta del *propeptone* e del *peptone*.

Si è autorizzati a dire che il peptone non si trova che eccezionalmente nelle urine, giacchè secondo Grainger-Stewart, in 771 individuo che sembravano in buona salute, non è stato trovato che tre volte. Esso venne osservato per la prima volta nell'urina da Hofmeister. Il suo *maximum* di frequenza corrisponde al periodo della defervescenza delle malattie acute, in particolare modo al momento del riassorbimento degli essudati infiammatorii. È questa la peptonuria piogena per eccellenza (Maixner). La peptonuria si ha nelle fasi terminali della pleurite, della polmonite, delle peritoniti, degli ascessi in via di guarigione, del reumatismo articolare acuto, della meningite cerebro-spinale, della meningite tubercolare (Legroux), della scarlatina (Arslan). Essa fa pure parte del quadro della tisi polmonare, dei processi ulcerativi intestinali nella febbre tifoidea, del cancro (peptonuria enterogena), sia che il peptone non abbia subìto la sua trasformazione in albumina (Maixner), sia che provenga dalla dissociazione dei tessuti (Pacanowski).

Per ragioni dello stesso ordine, Senator osservò una *peptonuria epatogena*, la cui apparizione può attribuirsi a due cause: sia ai prodotti di disorganizzazione della ghiandola, sia al fatto che il peptone incompletamente trasformato al momento del suo arrivo nel fegato resta nel sangue: donde peptonemia e peptonuria consecutive.

Fischel ha descritto la *peptonuria puerperale* al momento del lavoro d'involuzione dell'utero. Grainger Stewart l'avrebbe constatata in due casi su 25. Per Köttnitz essa potrebbe servire durante la gravidanza a far conoscere la morte del feto ed avrebbe per questo fatto una grande importanza diagnostica. Si capisce che nelle intossicazioni e negli stati infettivi, il sangue non isfugge alle leggi della disorganizzazione generale dei tessuti, e che vi ha una *peptonuria ematogena* indicata da Miura nell'avvelenamento col fosforo e da R. v. Jaksch nello scorbuto in seguito alla distruzione dei globuli bianchi. Miura ha potuto riscontrare il peptone entro il tessuto stesso del rene nell'intossicazione per fosforo (*peptonuria nefrogena*). Si sarebbe infine constatata la peptonuria negli alienati e specialmente nei dementi paralitici. Certi autori vi dànno una grande importanza nei casi in cui la diagnosi di alienazione mentale è incerta. Il numero delle malattie in cui è stato constatato il peptone è oggi esteso; si deve adunque stare in guardia contro il valore attribuito alla peptonuria. Bene spesso la constatazione del peptone è basata su difettosi processi d'analisi. [Nelle malattie renali il peptone venne constatato da Grocco, ma come fenomeno accessorio, probabilmente in relazione colla stessa causa morbosa, che oltre alla lesione renale avea determinato delle alterazioni generali. Mya e Belfanti poi dimostrarono che in un'urina albuminosa e ricca di fermenti è possibile, in seguito all'intervento di circostanze favorevoli (persistenza per qualche ora nell'interno della vescica) la formazione di traccie di peptone (S.)].

L'urina può contenere anche sostanze intermedie fra le ordinarie albumine, cioè fra la sierina e la globulina, ed i peptoni. Di queste sostanze la più studiata è l'*emialbumosi* o *propeptone* (Kühne, Salkowski). Contrariamente al peptone, esso è coagulabile a freddo coll'acido nitrico e col ferrocianuro di potassio in presenza dell'acido acetico, ma si ridiscioglie a caldo. Si distingue adunque facilmente dalla sierina e dalla globulina, il cui precipitato resiste al calore ed anzi diviene più manifesto, e dai peptoni, che non si rendono facilmente evidenti che colla reazione del biureto.

Bence Jones pel primo ha constatato la presenza del propeptone nell'urina in un caso di osteomalacia. Langendorff e Mommsen hanno confermato questo risultato. Kühne l'avrebbe osservato in un'affezione delle ossa presa per un rammollimento. Poscia Fleischer dice d'averlo isolato nel midollo delle ossa normale; Virchow nel midollo delle ossa osteomalaciche. Infine certi autori pretesero che si trovi specialmente nei neoplasmi delle ossa (Kahler).

Ma Senator l'ha osservato in affezioni assai diverse: in un sifilitico che presentava un aumento di volume del fegato e della milza con poliuria; in un emiplegico affetto da pneumonite doppia; in un bambino tracheotomizzato per una laringite difterica; in un individuo affetto da cancro all'esofago; in uno pneumonico, ed in fine in un ammalato d'atrofia muscolare progressiva. Löb l'ha trovato nel morbillo, Heller nella scarlatina e Köppen nelle malattie mentali.

Il propeptone non sembra che sia in relazione colle nefriti croniche, ma è almeno l'indice di uno stato discrasico degno di fissare l'attenzione (Lépine).

C. — Albuminurie miste.

Senator ha descritto sotto questo titolo alcuni casi nei quali si osservava nell'urina la presenza simultanea d'albumina coagulabile e non coagulabile al calore o cogli acidi.

Le combinazioni più frequenti sono le seguenti:

1° Propeptonuria ed albuminuria; 2° Propeptonuria e peptonuria; 3° Propeptonuria alternante, precedente o susseguente all'albuminuria.

Senator cita in appoggio di questo l'osservazione di un ammalato affetto da albuminuria intermittente, nel quale la propeptonuria precede frequentemente se non regolarmente l'albuminuria di cui in qualche modo annuncia la comparsa. Lassar ha fatto la stessa osservazione su animali ai quali erano state praticate delle pennellazioni di petrolio, la peptonuria precedeva l'albuminuria; Isaakidès ha raccolto nella sua tesi diversi fatti che riguardano l'alternarsi dell'albuminuria e della propeptonuria. Bisogna però stare in guardia contro gli errori d'interpretazione. Secondo Ter Grigoriantz, in un'urina abbandonata a sè stessa il propeptone può svilupparsi a spese dell'albumina, ed entro tre giorni può sparire e trasformarsi in peptone. Questa questione della possibile trasformazione delle albumine urinarie è una delle più oscure. Non si sa ancora attualmente in qual misura questa trasformazione sia possibile, e soprattutto se, favorita da certe condizioni d'ambiente, sia capace di avvenire con grande rapidità. Simili fatti diminuirebbero di molto l'importanza attribuita a questi corpi albuminoidi intermediari. Non ne risulta quindi per il medico che l'obbligo di praticare le analisi su urine fresche e conservate in vasi molto puliti per evitare l'azione delle sostanze straniere e dei fermenti, la quale si continua fuori dell'organismo.

II.

ALBUMINURIA FISIOLOGICA

Che si deve intendere con quest'espressione? Abbiamo già detto più sopra che fin dal principio del secolo, i medici avevano dimostrata la presenza dell'albumina nelle urine di persone apparentemente sane. Queste prime ricerche furono poi confermate da un gran numero d'osservatori.

Quando si considerava l'albuminuria come legata ad una iperalbuminosi (Gubler), o all'eliminazione di un'albumina modificata (Semmola, Jaccoud), era naturale che si concludesse per una non-alterazione del rene. In questi ultimi anni si è fatta strada una teoria esclusivista; Senator ne è il più fervente difensore. Secondo lui, si deve considerare come albuminuria fisiologica, la normale eliminazione di una certa quantità di albumina. Allorquando si esamina, egli dice, con molta cura l'urina di un individuo in un eccellente stato di salute, si trova sempre una piccola quantità di albumina. Si sa d'altra parte che esiste una glicosuria, una ossaluria, un'indacanuria fisiologiche. La dimostrazione del passaggio abituale dell'acido ippurico, dell'acido glicero-fosforico, dell'inosite, della xantina, dell'urobilina, dei fenoli, della pirocatechina può essere fatta nello stesso modo. L'idea di un'albuminuria fisiologica è adunque, secondo Senator, assai plausibile. Sotto l'influenza di numerose cause, questa eliminazione normale è aumentata, o se è dubbia, diviene per la loro azione assai manifesta. Lecorché e Talamon difendono un'opinione diversa. L'albuminuria fisiologica non esiste, la presenza dell'albumina nell'urina è sempre in rapporto con una alterazione della parte filtrante del rene, vale a dire con una alterazione del glomerulo.

Le osservazioni passate sono di un debole aiuto per dilucidare questo punto della chimica urinaria. Ora che sono conosciute tante cause d'errore nell'esame delle urine, non si può tenere alcun calcolo delle ricerche di Bostock, che aveva trovato, in persone sane, un'albumina non coagulabile al calore, ma precipitabile coll'acido cloridrico e col bicloruro di mercurio. Si sa che questi reattivi possono precipitare altri corpi non albuminosi, e che occorrono delle esperienze di controllo per essere autorizzati a concludere per l'esistenza dell'albuminuria.

Si deve dire altrettanto delle esperienze di Spittal (1832), di Gmelin e Furner, i quali tutti si servivano del tannino e del sublimato. Becquerel dimostrò che Gigon d'Angoulême impiegando il cloroformio, aveva preso una falsa strada. Qualche anno dopo Harley constatò nell'urina la presenza del peptone, Christison osservò il passaggio di un'albumina distinta dall'albumina normale. Becquerel (1841) stabilì in modo sicuro l'esistenza dell'albuminuria in un uomo perfettamente sano e vigoroso, e ne approfittò per attirare l'attenzione dei medici su di questo fatto insolito, invitandoli ad osservare attentamente simili casi e a sospettare per l'avvenire lo sviluppo in essi di una malattia di Bright. Vogel potè seguire per diversi anni degli ammalati, le cui urine erano sempre albuminose, la notte come il giorno, senza che niente nel loro stato di salute permettesse di sospettare che le urine potessero presentare quest'alterazione. Ultzmann (1870) cita otto osservazioni dello stesso genere.

I fatti precedenti, come anche un numero assai importante di osservazioni isolate, non potevano dare a questa questione l'importanza ch'essa meritava. W. Gull (1873) fa notare la frequenza dell'albuminuria negli adolescenti, all'epoca della pubertà. L'anno seguente, Moxon l'osserva pure e l'attribuisce come Gull all'indebolimento generale dell'organismo. Da Leube (1877) comincia la ricerca metodica dell'albumina nelle persone sane. Su 119 soldati egli trovò cinque volte l'albumina al mattino, questa albuminuria persisteva tutta la giornata in riposo come dopo la marcia; in 14, l'albuminuria non si osservava che dopo il mezzogiorno in seguito ad esercizi ed a marcie un po' lunghe; in qualcheduno la proporzione dell'albumina raggiunse un grammo per litro; in 17 l'albumina scompariva la sera.

Fürbringer (1879), citato da Lépine, riferisce che un medico di ventinove

anni, in perfetta salute, scoprì accidentalmente nella sua urina una certa quantità d'albumina. Un'ora dopo sotto l'influenza dell'emozione che aveva provato, l'albumina era aumentata, la sera era scomparsa. A diverse riprese, in seguito ad emozioni penose, l'albumina diventò più abbondante, la regione lombare era dolorosa spontaneamente ed alla pressione. L'alimentazione e l'esercizio muscolare erano senza influenza. Fürbringer ci dà inoltre l'osservazione di tre giovani individui e di sette fanciulli, nei quali constatò una albuminuria intermittente. Marcacci provocava la comparsa dell'albumina in un individuo sano colla prolungata rotazione del braccio. Kleugden, esaminando l'urina di 32 guardiani di un asilo di alienati, tutti vigorosi e sani, trovò dell'albumina in 14. Concentrando l'urina egli ottenne un precipitato negli altri 18. Già Posner, nel 1885, con la semplice concentrazione dell'urina fino ad $^1/_8$ del suo volume primitivo, dopo l'aggiunta di acido acetico e dopo aver trattato il miscuglio col ferrocianuro di potassio, aveva sempre ottenuto un coagulo che egli dice albuminoso (1).

Facendo passare in rivista le diverse osservazioni d'albuminuria così detta fisiologica, si vede che ora l'albumina appare il mattino allo svegliarsi, ora prima del pasto, ora dopo la digestione, ora in seguito ad una fatica muscolare o ad una marcia prolungata. Quasi sempre intermittente, essa può osservarsi anche continua, come nel caso di Becquerel citato più sopra. Davanti a queste opinioni contraddittorie, Lépine nelle annotazioni al Trattato di Bartels dice che l'affermazione di questo autore: " l'albuminuria è in tutti i casi un fenomeno patologico „ è una proposizione che non corrisponde punto alla realtà delle cose.

Senator, raccogliendo le principali statistiche pubblicate fino a lui, in particolar modo quelle di Capitan, Millard di New York, Kleugden, Grainger-Stewart, e lasciando da parte quelle di Leube e di De Chateaubourg, arriva ad un totale di 179 casi d'albuminuria su 435 individui esaminati, quasi tutti soldati. Di guisa che su 100 uomini vigorosi ve ne sarebbero 41 nei quali si può osservare un'albuminuria transitoria senza che v'intervenga alcun fattore che possa spiegarne la comparsa. Questi risultati sono tanto più dimostrativi per Senator in quanto vennero rilevati in quattro paesi diversi, e perchè gli autori citati avevano ottenuto una percentuale assai paragonabile.

Capitan	su 100 soldati	trova l'albuminuria in	44,	cioè 44 %
Millard	— 98 —	—	44	— 44,9 %
Kleugden	— 32 guardiani	—	14	— 43,7 %
Grainger-Stewart	— 205 soldati	—	77	— 37,5 %

Lecorché e Talamon si dichiarano affatto contrari alla teoria di Senator. Statistiche come le precedenti, prese in blocco, non provano nulla. È di somma necessità dividere le albuminurie secondo la causa che le ha prodotte. Abbiamo già detto che per la maggioranza dei medici l'influenza del freddo e in particolar modo del bagno freddo prolungato è una delle meno contestabili. Lo stesso è dell'influenza della fatica, dell'esercizio muscolare esagerato e delle marcie forzate. In questo ordine d'idee, troviamo però le opinioni più disparate. Senator non ammette l'influenza della fatica e del lavoro muscolare, se non è esagerato; è quanto si osserva nei giovani canottieri e nelle reclute

(1) Il processo di concentrazione indicato da Posner è poco raccomandabile. È impossibile sostenere che in questa serie di manipolazioni non si modifichi profondamente lo stato molecolare delle sostanze che l'urina tiene in sospensione.

(Kolb). Se il lavoro, pur essendo grande diviene abituale, la proporzione dell'albumina diminuisce (Grainger-Stewart). Senator dal canto suo trova che in certi individui l'albumina spariva verso la fine del giorno, mentre era molto sensibile nelle prime ore della giornata. Quasi tutti i medici sono al contrario d'opinione che la stazione eretta è una delle condizioni che favoriscono di più la comparsa o l'aumento dell'albuminuria. La quantità dell'albumina cresce verso sera.

Secondo Lecorché e Talamon, non si è punto autorizzati a considerar l'urina come un liquido di semplice trasudazione, analogo ai trasudati delle cavità sierose, al liquido del labirinto e al liquido cefalo-rachidiano.

È utile ricordare, che coi reattivi più sensibili (anche basandosi sulle statistiche più favorevoli) nel 55, 60 per 100 non si trova traccia alcuna d'albumina, mentre il liquido cefalo-rachidiano, il meno ricco di questa sostanza, ne contiene un grammo per 1000. L'albuminuria non dovrebbe adunque considerarsi come un'eliminazione normale, ed ogniqualvolta si osserva nelle persone in buono stato di salute, si è perchè il rene presenta delle lesioni dovute ad un'azione morbosa anteriore, per leggiera che sia stata questa lesione in corrispondenza dei glomeruli. Per difendere la sua teoria, Senator obbietta al contrario che noi non abbiamo fra le mani, per isvelar l'albumina, un reattivo abbastanza sensibile. Le ricerche di questi ultimi anni però sembra dimostrino, che, se vi è stato errore in questo senso, è più per eccesso che per difetto. Esperimentando col reattivo di Tanret, si ottengono dei risultati troppo elevati. Nell' interpretazione delle antiche statistiche si deve tener conto di questa particolar azione del joduro doppio di potassio e di mercurio, che precipita non solo la sierina e la globulina, ma anche i peptoni, il propeptone, gli alcaloidi e la mucina. Se si fa agire l'acido citrico su di un'urina, si ottiene la comparsa di un intorbidamento nell'80-85 per 100 dei casi (Lecorché e Talamon). È che infatti nel liquido esiste sempre una certa proporzione di mucina sulla quale agisce questo reattivo.

Tutte queste cause d'errore devono esser eliminate; come anche per troncar la questione non bisogna tener conto che di quelle osservazioni in cui l'albumina urinaria non si presenta che sotto le due specie contenute nel siero sanguigno allo stato normale. In tali condizioni è meglio proscrivere l'uso di reattivi che possono moltiplicare gli errori e che richiedono sempre delle esperienze di controllo.

Quando si esaminano metodicamente le urine delle *differenti età*, si vede che l'albuminuria aumenta progressivamente dall'infanzia alla vecchiaia. Nel fanciullo la proporzione è di 11 per 100, nell'adulto di 22 a 25 per 100, nel vecchio essa raggiunge il 48 per 100 verso i 65 anni; a 75 anni il 60 per 100; verso gli 80 può sorpassare il 71 per 100. Lecorché e Talamon, da cui sono state prese queste cifre, ne concludono che ciascun individuo avanzando nell'età tende a diventar albuminurico. Questa progressione non ha nulla di assoluto, poichè ci è capitato di esaminar le urine di vecchi che avevano oltrepassato gli 80 ed anche gli 85 anni senza trovare coi reattivi più sensibili la minima traccia d'albumina nell'urina. È inutile aggiungere che il loro stato di salute era eccellente.

Lecorché e Talamon, avendo constatato con noi e come un gran numero d'autori, la frequenza delle lesioni dei glomeruli nelle nefriti infettive dell'uomo e nelle nefriti sperimentali, non credono che l'albuminuria possa coincidere coll'integrità dei glomeruli. Le cifre enumerate più sopra dimostrano, secondo

questi autori, che dalla prima età fino alla più tarda vecchiaia, si moltiplicano le condizioni della comparsa delle nefriti parziali. Essi ammettono che, nelle malattie febbrili più leggiere, l'albuminuria compare quasi costantemente. Ed è molto probabile che un certo numero di glomeruli colpiti sieno incompletamente riparati e lascino trasudare l'albumina.

L'assenza dell'albuminuria in persone assai avanzate in età dimostra che l'influenza della vecchiaia non ha nulla di fatale. Se gli individui vecchi sono più di spesso albuminurici che le persone adulte, questo avviene non per il fatto stesso della vecchiaia, ma perchè, avendo vissuto più a lungo, sono stati maggiormente esposti a cause multiple e a numerose malattie, la cui azione nociva può portarsi nel rene. L'influenza della vecchiaia adunque è semplicemente predisponente, come abbiamo detto altrove a proposito dell'ateromasia. Le valvole del cuore ed il sistema aortico posson non presentare alcuna alterazione in individui che hanno oltrepassato i 90 anni.

Quali sono le circostanze nelle quali si può dire che l'albuminuria è fisiologica?

La prima condizione, secondo Senator, per accertare in un individuo l'esistenza dell'albuminuria fisiologica, è l'assenza di ogni stato morboso presente o antecedente. Si vede tosto, malgrado la semplicità di questa proposizione, che il problema da risolversi è assai complesso. In quanti casi la salute è in apparenza buona, mentre continua la distruzione organica? È su questo fatto che si appoggiano Lecorché e Talamon per dire che vi ha sempre una labe ed una lesione e che l'albuminuria fisiologica non esiste. In questo senso non si può dare oggidì una risposta definitiva. Bisogna aspettare.

È forse più facile stabilire a partir da qual punto, da che quantità, l'albuminuria è patologica? Niente affatto. Senator e Leube asseriscono che ogni albuminuria manifesta deve esser tenuta per sospetta e riguardata come d'origine morbosa, quando cioè raggiunge od oltrepassa i 40-50 centigrammi di albumina per litro. Se, per uscir d'imbarazzo, non abbiamo a nostra disposizione che questo criterio, vi ha molto da temere che la questione resti sempre sospesa. Basta osservare per qualche tempo dei veri albuminurici per vedere le più grandi oscillazioni nella quantità giornaliera d'albumina. Da più grammi questa può scendere a 30, 20 centigrammi; può anche sparire per qualche tempo. La nefrite non è però guarita, dopo una remissione di qualche settimana o di qualche mese, l'albumina ricompare, e durante il periodo di remissione si sarebbe in grave errore se si considerasse l'albuminuria, anche minima, come un'albuminuria fisiologica.

L'urina recentemente emessa, dice Senator, deve per il suo volume, la sua densità, il suo aspetto, la sua composizione, presentare le qualità di un'urina normale. Deve soprattutto esser priva di elementi figurati (Leube). Vi sono ancora dei caratteri negativi che si possono riscontrare nelle atrofie renali ad un certo periodo.

L'albuminuria fisiologica secondo lo stesso autore è ordinariamente di corta durata. Come le precedenti, questa condizione è di poca importanza. In numerosi casi l'albuminuria legata a lesioni renali è passeggiera, e questo carattere di transitorietà appartiene tanto alle albuminurie abbondanti che alle albuminurie le più leggiere. Ma se l'albuminuria, benchè in piccola quantità, è persistente, che se ne deve concludere? Un giudizio assennato sembraci sia stato dato da Becquerel a proposito dell'osservazione riportata più sopra. In presenza di un'albuminuria persistente, malgrado tutte le apparenze della salute nell'individuo che ne è affetto, bisogna stare in guardia e fare una

prognosi riservata. Si giudicherà poi senza esitare che il medico di cui parla Fürbringer, e di cui la regione lombare era dolorosa spontaneamente ed alla pressione, doveva essere affetto da un'affezione renale. Le stesse riserve devono esser fatte sul valore delle osservazioni riportate da Gull, Dukes, Rooke e Edlefsen (1).

Lecorché e Talamon designano col nome di *albuminuria minima* ogni albuminuria che non si manifesta entro due o tre minuti, in un'urina diluita al decimo, con un disco netto a contatto dell'acido nitrico (reazione di Brandberg). Si può essere certi che in queste condizioni la quantità d'albumina non sorpassa i 30 centigrammi per litro. La maggior parte dei fatti che riguardano l'albuminuria ciclica, funzionale, parossistica, temporanea, intermittente, degli adolescenti, appartiene all'albuminuria minima. In pratica l'albuminuria può oscillare, essi dicono, intorno ai 50 centigrammi per 1000, poichè assai sovente si è veduta raggiunta o sorpassata questa dose sotto l'influenza della stazione eretta, della marcia, dell'alimentazione; cionullameno la guarigione non costituisce la regola.

Ma, come risulta dal riassunto che ne dànno questi autori, tali cifre non hanno alcun valore in se stesse, poichè ciò si osserva spesso: 1° nel periodo del rene atrofico; 2° nelle nefriti passeggiere o permanenti consecutive alle malattie infettive e terminate colla guarigione, o passate allo stato cronico; 3° durante alcuni anni, che precedono l'attacco di gotta in quei soggetti, che, per il fatto della loro diatesi, sono minacciati per l'avvenire da un'atrofia renale; 4° infine in molte persone d'una stessa famiglia in cui le affezioni renali sembrano ereditarie.

Ecco quanto sembra di tal natura da offuscare la prognosi dell'albuminuria minima e giustifica le riserve che facevamo più sopra. L'idea della nefrite parziale proposta da Talamon e Lecorché, l'esistenza da noi ammessa di lesioni dei glomeruli attuali o anteriori, per ispiegare la comparsa dell'albuminuria passeggiera ed intermittente sia dopo la marcia, sia durante il lavoro della digestione, per quanto sembri seducente, non può esser accettata senza prove in appoggio.

Essa sembra oggi la meno discutibile, ma l'avvenire può infirmarla. Nè si può in ogni caso sostenere che l'azione del freddo, le emozioni morali, gli strapazzi fisici, le variazioni barometriche (Finot), non producano nel rene tali modificazioni della circolazione renale, che non ne conseguiti la stasi dei glomeruli. Ora noi sappiamo, dopo i lavori di Runeberg e di Stokvis (2), che a parte le lesioni stesse dei glomeruli, il rallentamento della circolazione a livello dei capillari è la causa che più favorisce il passaggio dell'albumina nell'urina.

Dimostreremo ben tosto che allo stato di malattia l'albuminuria riconosce come causa quasi unica le alterazioni dei glomeruli.

L'ipotesi ultimamente emessa da Senator non ha ricevuto nessuna dimostrazione. Egli suppone che la morte degli epitelii renali, la loro eliminazione, la loro parziale disassociazione, per cui una certa porzione della loro albumina passa in soluzione nell'urina, contribuiscano a fornire la quantità d'albumina che si trova nell'urina normale. L'albuminuria fisiologica sarebbe, secondo questo fatto, legata ad una desquamazione insensibile o esagerata degli epitelii

(1) In Lecorché e Talamon.

(2) Si consultino su questo punto le lezioni di Charcot sulle condizioni patogeniche dell'albuminuria (1881); le opere di Senator, di Grainger-Stewart, di Lecorché e Talamon.

renali. Ma, secondo Senator stesso, l'albumina dovuta alla distruzione degli elementi anatomici è la globulina, e le osservazioni conosciute di albuminuria fisiologica non istabiliscono tuttavia che la globulina sia la sola in causa.

Per i partigiani delle lesioni persistenti dei glomeruli, la comparsa dell'albumina indicherebbe solamente che sotto l'influenza dello strapazzo fisico, del freddo, del lavorìo della digestione, delle emozioni morali il rene è particolarmente sensibile e vulnerabile. L'esagerazione di una lesione anteriore, o modificazioni notevoli nella circolazione dei glomeruli favorirebbero questo passaggio. Qualunque sia l'opinione teorica che si abbia sulle condizioni determinanti l'albuminuria così detta fisiologica, noi siamo obbligati a riconoscere che questo soggetto è avvolto nella più completa oscurità. Non vi è nulla che in ogni caso dimostri la realtà dell'albuminuria normale di Senator. È spiacevole che la dimostrazione di questa idea non sia stata fatta, poichè essa non porta ad una prognosi grave. Crediamo al contrario che in presenza di un'albuminuria leggera, ma persistente, malgrado l'assenza di elementi figurati o di turbe funzionali, la regola clinica s'imponga. La prognosi sarà riservata, l'ammalato sarà osservato da vicino, poichè l'osservazione prova che una tale albuminuria accompagna le prime fasi di una nefrite persistente e spesso la precede di più anni.

III.
ALBUMINURIA PATOLOGICA

A. — Albuminuria nelle malattie acute.

Riassumendo il precedente capitolo si può conchiudere che l'esistenza di una albuminuria fisiologica a dose infinitesimale deve esser considerata come problematica e che tutte le volte che l'albumina persiste nell'urina e ricompare sotto l'influenza della più piccola causa, si può sospettare una lesione renale. Se non si può dimostrare in tutte le persone sane la presenza dell'albumina, anche con reattivi che la svelano alla dose di 3 a 5 milligrammi per litro (reattivo di Millard e di Tanret), abbondano al contrario le prove per istabilire la frequenza dell'albuminuria accidentale, dell'albuminuria patologica consecutive alle malattie più leggiere ed anche alle più rapide.

Ma in qual proporzione compare l'albuminuria nelle malattie acute? Per molti anni si pensò che l'albuminuria non si osservasse che nelle malattie gravi e mancasse nelle forme benigne e passeggiere. Tuttavia Gubler sostenne altra volta che l'albuminuria s'osservava costantemente nella febbre tifoidea. A. Robin sostenne le stesse idee. Fin d'oggi si può considerare questa questione come risolta; i casi in cui l'albumina non compare nel corso della dotienterite devono esser riguardati come casi eccezionali. È press'a poco lo stesso della pneumonite.

Lecorché e Talamon vanno più lungi ed affermano che in modo costante le malattie generali provocano l'albuminuria al momento del loro periodo acuto. Questa albuminuria, come si capisce, è assai variabile d'intensità. Le malattie che dànno luogo alle forme le più genuine sono la febbre tifoidea, la difterite, la polmonite, malattie che dal punto di vista della frequenza e dell'abbondanza dell'albuminuria si possono collocare ad uno stesso livello. In un secondo piano si può porre la scarlatina, e più sotto ancora il reumatismo articolare acuto,

il morbillo, il vaiuolo, l'influenza; infine, in terza linea, le tonsilliti, gli orecchioni e molte altre malattie la cui enumerazione è inutile.

Se, durante il corso di una malattia acuta, si vogliono avere dati esatti sulla produzione dell'albuminuria, bisogna impiegare i reattivi più sensibili, praticare l'esame delle urine ogni giorno, e ripeterle, se fa duopo, più volte al giorno (Lecorché e Talamon). Operando così, si vedrà che poco numerose sono le affezioni in cui non compaia l'albumina al momento del periodo febbrile.

L'abbondanza dell'albumina varia molto da un giorno all'altro. Essa raggiunge qualche volta nella polmonite un grado molto elevato; la cifra di tre grammi per litro può esser oltrepassata. Non vi ha del resto alcun rapporto tra la quantità d'albumina eliminata e la gravità della malattia, e bene spesso si è visto ad una abbondante albuminuria seguire una guarigione pronta e completa. Quando la malattia ha esito buono, è di regola vedere la quantità dell'albumina diminuire rapidamente; durante la convalescenza la quantità è insignificante, ed una volta raggiunta la guarigione la si vede sparire completamente. Martin Solon non dà alcun valore pronostico alla presenza dell'albumina nell'urina dei pneumonici; egli la riteneva piuttosto subordinata ad uno sforzo critico e di una prognosi poco grave.

Qualche volta la pneumonite guarisce e l'albumina, benchè diminuita, persiste. Se la quantità è debole e l'origine dell'affezione passa inosservata, si può dopo qualche settimana, in un soggetto che del resto sta bene, credere all'esistenza di una albuminuria fisiologica. L'errore avverrà specialmente in quei casi in cui l'ammalato non ha più il ricordo di una affezione anteriore, alla quale egli non ha dato nessuna importanza, ad. es. una tonsillite acuta, o una periostite alveolo-dentaria, come notano Lecorché e Talamon.

Ordinariamente l'albuminuria delle malattie acute cessa poco a poco, la malattia segue il suo corso normale senza alcun segno che permetta di pensare che il rene partecipi all'alterazione generale dell'organismo. Insomma, nella maggior parte dei casi, l'albuminuria deve essere ricercata. In quasi tutte le malattie infettive essa comincia durante il primo settenario; è questo un fatto ben certo per la difterite, pel vaiuolo, per la scarlatina e per la febbre tifoidea. Riguardo a quest'ultima, Murchison credeva che l'albuminuria non apparisse che verso il sedicesimo giorno; abbiamo già detto che per Gubler essa era costante. A misura che si sono perfezionati i metodi d'esame dell'urina, e che le ricerche sono state fatte con più diligenza, la frequenza dell'albuminuria nelle malattie infettive si è considerevolmente elevata. Così per la difterite noi troviamo successivamente le cifre di 50 per 100 (G. Sée); di 66 per 100 (Empis e Bouchut), e di 74 per 100 (Cadet de Gassicourt). Per tutte le malattie si va così a poco a poco avvicinandosi alla costante ammessa da Lecorché e Talamon.

Non è questo un semplice fenomeno curioso da ricercare, ma, malgrado la sua frequenza, non converrebbe esagerarne l'importanza. La clinica e l'anatomia dimostrano che queste albuminurie passeggere riconoscono sovente per loro causa leggiere alterazioni, facilmente riparabili, di cui il caso può farci constatare la poca estensione, ma delle quali il più spesso non possiamo che sospettare l'esistenza, poichè la malattia guarisce senza lasciar traccie. Vi ha forse ai giorni nostri tendenza ad esagerare la frequenza nelle malattie infettive delle nefriti gravi o permanenti; è questo un soggetto sul quale avremo occasione di ritornare a proposito della storia delle nefriti infettive, e che stimiamo bene non trattare qui, affine di evitare inutili ripetizioni. Insomma, le *forme renali* delle malattie infettive costituiscono un'eccezione; è raro che gli ammalati muoiano per l'affezione renale. Nelle malattie in cui l'albuminuria

è abbondante e le lesioni renali sono accentuate, non sarebbe esatto il dire che l'esito funesto è la conseguenza delle alterazioni del rene: per esempio nel colèra al periodo algido. L'avvelenamento in questa malattia è generale. Se il colèra non è mortale, l'albuminuria diminuisce durante il periodo di reazione e cessa al principio della convalescenza.

Tutte le volte che una malattia infettiva irrita il rene, le *urine* presentano modificazioni notevoli nel loro aspetto e nella loro composizione.

Esse diminuiscono rapidamente di quantità; diventando più scarse, si fanno generalmente più cariche e la loro densità aumenta. Questo aumento è dovuto alla concentrazione del liquido ed all'eliminazione di una quantità maggiore di urea e di acido urico, carattere costante questo delle *urine febbrili*, qualunque sia d'altra parte la malattia causale; anche le sostanze pigmentarie vi si trovano in quantità più considerevole, come l'urobilina e soprattutto l'indacano, la cui proporzione è tanto più elevata, quanto più pronunciate sono le alterazioni dell'apparecchio digerente. Per questo motivo si è nella febbre tifoidea, malattia ulcerativa, che l'indacano si riscontrerà col suo massimo di frequenza. Altre sostanze sono meno abbondanti, specialmente i cloruri. Al momento della convalescenza le urine cangiano d'aspetto: diventano più abbondanti, più acquose, assai più chiare; in molte malattie si stabilisce una specie di poliuria critica che sbarazza l'economia dalle numerose scorie accumulate in seno ai tessuti durante il periodo febbrile. Ma l'urologia varia in ciascuna malattia in particolare e non tutte al momento della defervescenza presentano questa eliminazione, questa scarica di urea, che si osserva in alcuna di esse.

L'albumina vi si trova sotto le sue due varietà più conosciute, la sierina e la globulina. Il coagulo ottenuto coll'acido nitrico, col calore e l'acido acetico, coll'acido picrico, è ordinariamente precipitato allo stato di grumi. Quasi costantemente nella febbre tifoidea, nella pneumonite, nella difterite, nel colèra, esso presenta la retrattilità considerata da Bouchard come l'indice di una alterazione renale. Ma l'albumina si riscontra anche allo stato di diffusione, formando una nubecola, che non ha l'aspetto granuloso. Abbiamo già veduto che questo modo di presentarsi era stato da alcuni attribuito alla poca albumina contenuta nell'urina, da altri invece al passaggio nell'urina di una albumina modificata il cui principale carattere fisico sarebbe la non-retrattilità, ed il cui significato più importante l'integrità del rene. Senza ritornare su di una già lunga discussione, ricordiamo che fino a questi giorni l'analisi chimica non è ancora riuscita a distinguere le albumine dell' urina dalle albumine del siero sanguigno, e che, se le albumine trovate nell'urina sono, come le credeva Gubler, delle albumine incompletamente abbruciate, secondo Semmola delle albumine molto più diffusibili, e secondo Bouchard delle albumine discrasiche, la prova di queste opinioni non è stata ancora data. La maggiore diffusibilità dell'albumina, secondo Senator, sarebbe dovuta alla più alta temperatura del sangue, all'aumento dell'urea e dell'acido urico, e, secondo Heller, alla diminuzione dei cloruri. È pure semplice ammettere una lesione leggera del rene, mentre l'albuminuria abbondante e retrattile è in rapporto con una alterazione più avanzata. D'altra parte la fisiologia ha sufficentemente dimostrato l'importanza delle modificazioni vascolari ed in particolare del rallentamento della circolazione a livello dei glomeruli, perchè si sia tenuti a non omettere questo fattore nella patogenesi dell'albuminuria febbrile.

Un punto più importante si è la maggior proporzione della globulina nell'urina, fatto questo che potrebbe, secondo noi, conciliare le diverse opinioni emesse sul meccanismo dell'albuminuria nelle malattie infettive. La globulina

in eccesso nell'urina si trova in eccesso anche nel sangue? È questa la prima questione da risolvere. Se ulteriori ricerche dimostrano l'aumento della globulina durante il periodo febbrile delle malattie infettive, si può ammettere senza difficoltà che essa si osservi nell'urina in una quantità assai elevata paragonata a quella della sierina. Ma è utile fin dal principio sapere se questo eccesso è legato ad una diminuzione della sierina o ad un aumento reale della globulina. Infine la globulina in eccesso non sarebbe dovuta soltanto alla distruzione degli epitelii renali in luogo (Senator) o anche all'eliminazione dell'albumina risultante dalla disassociazione degli organi? Tale questione molto importante è ancora allo studio. Lecorchè e Talamon, dopo Ott, hanno però dimostrato che un'urina albuminosa, secondo che essa sia acida, iperacida, debolmente acida o neutra, sembra contenere unicamente della globulina, o anche un eccesso di globulina o un eccesso di sierina. Ora nelle febbri, come abbiamo detto a proposito dell'esame delle urine, l'acidità di esse è sempre assai superiore all'acidità normale.

Altre sostanze albuminoidi si riscontrano nell'urina al momento del periodo febbrile. La *mucina* è sempre aumentata. Assai poco abbondante allo stato normale, essa proviene in gran parte da una irritazione delle vie urinarie inferiori, uretere, vescica, uretra, ma senza dubbio anche da irritazione dei tubi collettori dei reni in istato d'infiammazione catarrale (Lecorché e Talamon).

Venne indicato il *propeptone*. Il *peptone* non si ritrova guari nel primo periodo delle malattie generali; ma appartiene, come abbiamo detto, al periodo della risoluzione della polmonite, del reumatismo articolare acuto, e delle infiammazioni piogeniche (Maixner, R. v. Jaksch, Pacanowski, Truzzi, Hofmeister, Gerhardt, Jaccoud).

Convien distinguere dai fatti precedenti le osservazioni nelle quali le urine contengono sangue in natura. L'ematuria dei nefritici riconosce sempre come meccanismo non una semplice dilatazione per paralisi vaso-motrice, ma una vera rottura glomerulare o tubulare con lacerazione delle pareti dei tubi. Il microscopio permette di seguire nelle sezioni dei reni tutti gli stadii del processo emorragico, di cui l'irritazione e la distensione vascolare sono i primi termini.

La patogenesi dell'albuminuria iniziale delle febbri è molto più oscura; troppi sono i punti discutibili per poter venire ad una conclusione. Come abbiamo detto, è difficile sostenere che la discrasia spieghi il passaggio delle albumine modificate attraverso ai glomeruli senza una precedente lesione del rene. In queste nefriti la lesione renale e le alterazioni circolatorie che ne risultano ci dànno per un momento la ragione della trasudazione dell'albumina a livello del glomerulo.

B. — Albuminuria nelle intossicazioni acute.

Non vorremmo estenderci oltre misura sul meccanismo dell'albuminuria, del quale tratteremo a proposito della storia delle nefriti. Qualche cenno sarà sufficiente a fissare lo stato delle nostre conoscenze sulla molteplice eziologia di questa alterazione funzionale. Nelle intossicazioni acute la patogenesi, senza alcun dubbio, presenta le più grandi analogie con quella delle malattie infettive. L'esperienza e l'osservazione clinica hanno in questi ultimi anni permesso di invertire i termini di questo paragone, e di stabilire che le infezioni agiscono specialmente, e talvolta anche esclusivamente, per le sostanze tossiche, che

hanno coi veleni le più grandi affinità patologiche. Ne risulta che la medicina sperimentale può illuminarci sull'azione dei veleni e sull'azione analoga delle tossine, delle quali si può al giorno d'oggi dosare, per modo di dire, la potenza irritante. Si ottengono così, a seconda delle dosi iniettate, risultati variabili nelle due serie morbose, ma sovente paragonabili ai diversi gradi di un'intossicazione.

E per ritornare alle intossicazioni, sappiamo che nelle forme acute l'albuminuria, per così dire, non manca mai. La cantaridina è di tutti i veleni quello che ha sempre servito d'esempio; ma, con una frequenza variabile, anche le altre sostanze chimiche producono risultati analoghi. Il cianuro di mercurio, il nitrato acido, il sublimato determinano nell'avvelenamento mercuriale acuto l'albuminuria, e spesso anche l'ematuria. Certi veleni, come il fosforo e l'arsenico, sembrano sfuggire a questa legge. Senator fa però notare, che se l'avvelenamento non è mortale, o se gli animali sopravvivono abbastanza a lungo, l'albuminuria non manca quasi mai. L'anatomia patologica ci dà la ragione di queste differenze. Le lesioni vascolari, le alterazioni dei glomeruli sono precoci ed intense nell'avvelenamento per cantaridina, sono tardive e leggiere nell'avvelenamento per fosforo ancora più che in quello arsenicale, in cui le rotture dei vasi non sono punto una eccezione. Fino ad oggi nelle intossicazioni non è stata dimostrata che l'albuminuria vera; essa sembra tanto più accentuata, quanto più le lesioni dei glomeruli sono intense. È questa adunque un'albuminuria d'origine renale per eccellenza. Malgrado l'opinione contraria di Semmola, crediamo poter affermare che, nelle intossicazioni acute, come nelle infezioni acute, il grado e la persistenza dell'albuminuria sono in istretto rapporto col grado d'alterazione del rene e dell'apparecchio glomerulare; nell'intossicazione per cloroformio, l'albuminuria è essenzialmente transitoria.

C. — Albuminuria nelle nefriti croniche.

Se si eccettua la degenerazione amiloide del rene in cui la globulinuria può prevalere in certe circostanze sulla sierinuria, l'osservazione prova che la sierina e la globulina, nel corso delle nefriti croniche, si riscontrano nell'urina quasi nello stesso rapporto con cui si trovano nel sangue. Mancando le altre varietà d'albumina, l'albumina presa in massa varia di quantità secondo i periodi, può subire le oscillazioni più inattese, sparire momentaneamente, ricomparire sotto l'azione di numerose cause. Quando l'albumina persiste si può affermare che il rene è ammalato; quando sparisce, non si può esser certi della guarigione. Anche qui, come precedentemente, la partecipazione del glomerulo al processo morboso sembra necessaria perchè si produca l'albuminuria; perciò, quando dopo la sua scomparsa l'albumina compare di nuovo, si è in diritto di trovarne la causa in un'esacerbazione della malattia principale, o nell'azione nociva di una malattia intercorrente. Nei glomeruli già ammalati, un nuovo attacco infiammatorio non è la sola ragione del passaggio dell'albumina. Basta un semplice fatto congestizio; in simili circostanze l'influenza del freddo è una delle più funeste. Nel corso di una nefrite cronica, un'ematuria sarà spesso il segnale di una albuminuria abbondante che può progressivamente diminuire fino alla sua completa scomparsa, a meno che alterazioni molto gravi non segnino l'inizio di una crisi uremica, durante la quale l'ammalato può anche morire.

Questa patogenesi ci sembra applicabile all'insieme delle nefriti croniche, tanto a quelle di eziologia sconosciuta quanto a quelle dipendenti da infezioni

o da intossicazioni le meglio stabilite. Nella sifilide, nella febbre palustre, nella tubercolosi cronica, come anche nell'alcoolismo, nell'intossicazione saturnina e nella gotta, le lesioni dei glomeruli sono innegabili.

Conviene forse, seguendo l'esempio di alcuni autori, fare eccezione per l'albuminuria delle donne gravide? Rayer distingueva, ed a ragione, una nefrite anteriore alla gravidanza, una nefrite intercorrente ed una consecutiva. Lecorché e Talamon descrivono cinque varietà d'albuminuria: l'albuminuria puerperale, l'albuminuria del travaglio del parto, l'albuminuria nervosa post-eclamptica, l'albuminuria per nefrite anteriore alla gravidanza, e l'albuminuria per nefrite intercorrente. Tre di queste cinque varietà corrispondono alle tre nefriti ammesse da Rayer, rappresentando l'albuminuria puerperale la nefrite consecutiva. Restano adunque in qualità di varietà distinte nello studio di Lecorché e Talamon, l'albuminuria del travaglio e l'albuminuria nervosa post-eclamptica. Queste albuminurie sono d'origine meccanica; sono, propriamente parlando, albuminurie da stasi, albuminurie congestizie, accompagnate o meno da rottura di vasi. Quanto alle altre tre varietà confuse colle tre nefriti di Rayer, esse sono accompagnate da alterazioni dei glomeruli identiche a quelle delle altre nefriti.

Si cercherebbe invano in tutte queste albuminurie e in queste nefriti una forma in rapporto coll'eclampsia. A proposito della varietà post-eclamptica, Lecorché e Talamon hanno cura di dichiararla affatto indipendente da ogni albuminuria anteriore. Tutte le altre hanno al giorno d'oggi la loro autonomia perfettamente dimostrata: la nefrite anteriore alla gravidanza è un'affezione accidentale, che per caso coincide con essa; la nefrite puerperale è una infezione sopraggiunta, secondaria. Riassumendo, non resta da parlare che della nefrite intercorrente. Che cos' è dunque questa nefrite intercorrente? È una nefrite comune la cui eziologia non esce dal quadro delle cause oggidì ben stabilite, e non ha veramente alcuna relazione colla gravidanza?

Lecorché e Talamon dicono che non esiste nessuna ragione seria per attribuire all'influenza diretta della gravidanza l'albuminuria constatata nelle donne incinte. Coloro che ammettono questa frequenza non sanno, essi dicono, come spiegarla. Accettano l'influenza di una scarlatina, di una febbre tifoidea, di una pneumonite, o d'un'altra malattia anteriore capace di produrre una nefrite. La vera lesione renale della gestazione è la steatosi degli epitelii renali; la gravidanza determina quest'alterazione al modo istesso che produce la steatosi delle cellule epatiche descritta dal De Sinéty. La steatosi del rene è la vera lesione della gravidanza, come è la lesione per eccellenza dell'intossicazione per fosforo. È questa steatosi che, sopprimendo in un rene già alterato le funzioni eliminatrici delle cellule dei canalicoli, spiega la frequenza e la gravità degli accidenti uremici ed eclamptici nelle donne incinte ed albuminuriche.

Ci sembra che qui il paragone sia un poco forzato. L'infiltrazione grassosa delle cellule epatiche, constatata dal De Sinéty al centro del lobulo, non può esser considerata come una degenerazione cellulare, ma come una riserva di grasso che si fa in condizioni normali e fisiologiche. L'infiltrazione o la disintegrazione grassosa degli epitelii del rene nella gravidanza ha bisogno di esser dimostrata.

Noi possiamo asserire che in due casi di eclampsia puerperale, essa non esisteva in grado alcuno. D'altronde ci sembra che la questione sia al giorno d'oggi affatto diversa. Se infatti l'eclampsia puerperale è legata ad una nefrite sviluppatasi durante la gravidanza (nefrite intercorrente), senza che la gravidanza vi abbia alcuna parte, questa nefrite è senza interesse. Ma come

ammettere che la gravidanza non abbia alcuna importanza sulla comparsa dell'eclampsia? Vi ha un fattore, che pare sia stato troppo facilmente trascurato, e che è di capitale importanza, per consenso di tutti, nella storia dell'eclampsia puerperale, e questo si è la *primiparità*. Quasi tutte le donne eclamptiche sono delle primipare.

Perchè questa coincidenza? Essa non è certamente fortuita od accidentale, come lo è una nefrite anteriore, intercorrente o consecutiva. E se qualche cosa può farci stupire, sono le poche lesioni trovate nei reni delle donne morte per eclampsia. Esse sono così poco marcate, che si sarebbe tentati di considerare l'eclampsia come un'alterazione del sistema nervoso, indipendente da ogni perturbazione renale. In una questione così controversa, bisogna tener conto dei fatti acquisiti, senza esagerare per nulla il loro valore. Ora una lesione osservata sovente da Leyden e Halbertsma, si è la compressione dell'uretere. Lohlein ha constatato la dilatazione degli ureteri nel quarto dei casi da lui esaminati. In due altri casi essa era evidente (Brault). Lecorché e Talamon citano pure un'osservazione di Berbez, in cui l'uretere era leggermente dilatato. Una compressione dell'uretere, purchè sia completa e di corta durata, non potrebbe portare come conseguenza una dilatazione molto considerevole dei condotti. Poichè, come si sa, una notevole dilatazione non si osserva nell'uomo che nei casi di compressione lenta e progressiva. D'altra parte una rapida compressione degli ureteri, sufficiente a determinare l'*anuria*, non si associa ordinariamente ad alcuna lesione renale. Resterebbe a dimostrare per qual meccanismo la compressione degli ureteri è frequente nella gravidanza, e perchè la primiparità è una delle condizioni più efficaci a produrla. Non vogliamo affermare che avvenga sempre così; si riconoscerà tuttavia che queste osservazioni hanno troppa importanza per non dar loro un gran peso nella discussione.

D. — Albuminurie meccaniche per modificazione della circolazione. — Albuminuria nelle malattie di cuore, nelle neurosi ed in certe irritazioni cutanee.

In tutti i gruppi passati precedentemente in rivista, l'albuminuria è la diretta conseguenza delle lesioni dei glomeruli. Una sola farebbe eccezione a questa regola, cioè l'albuminuria della gravidanza, legata all'eclampsia puerperale. Se veramente, come noi supponiamo, essa è subordinata ad una compressione degli ureteri, il suo meccanismo differisce da quello delle nefriti acute o croniche. Conviene allora prendere in considerazione le esperienze di Max Hermann che otteneva un rallentamento assai notevole della circolazione venosa, esercitando una contropressione sufficientemente elevata sull'uretere. Conseguenza di questa contropressione si è, oltre la stasi vascolare, la comparsa dell'albuminuria.

La stasi venosa è ancora più marcata in certe condizioni, in particolar modo nelle malattie di cuore, e sembra che essa sola sia sufficiente a produrre l'albuminuria intermittente che si osserva durante le crisi di asistolia. Il problema è qui più complesso che non sembri. Sotto l'influenza dell'eccesso di pressione nel sistema della cava, vi ha non solo aumento di tensione nel sistema venoso dei reni, ma diminuzione di pressione nel sistema arterioso e quindi, come risultato quasi immediato, rallentamento della corrente sanguigna. Queste sono precisamente le condizioni che, sperimentalmente, riproducono

meglio la congestione renale con istasi ed il passaggio dell'albumina nell'urina (Stokvis e Runeberg). Con memorabili esperienze Stokvis aveva stabilito che l'eccesso di pressione nel sistema arterioso del glomerulo era accompagnato da una esagerazione della velocità del sangue nei capillari, e che in queste condizioni non s'osservava mai l'albuminuria. La legatura incompleta, o la compressione della vena, la legatura incompleta o la compressione dell'arteria, ma particolarmente queste due condizioni riunite, vale a dire l'eccesso della pressione nella vena e la diminuzione di pressione nell'arteria, producono al *maximum* il rallentamento della circolazione nel glomerulo e la stasi sanguigna. La trasudazione dell'albumina è la conseguenza di questa perturbazione vascolare, sia direttamente, sia in seguito all'anossiemia delle cellule epiteliali del glomerulo (Heidenhain) [Murri], la cui integrità è, secondo lui, indispensabile alla secrezione della parte acquosa dell'urina e la cui minorata vitalità lascia passare le sostanze albuminose. Nella congestione renale delle malattie di cuore, questa alterazione non è niente affatto permanente. Appena la tensione arteriosa si rialza, la velocità del sangue nel glomerulo diventa normale, l'urina filtra in abbondanza, l'albumina scompare per non riapparire che in occasione di un nuovo attacco di asistolia; è questa la miglior prova che si possa dare dell'origine puramente meccanica di questa albuminuria e dell'importanza delle modificazioni della circolazione del glomerulo, senza che vi intervenga alcuna vera alterazione di questo apparecchio.

Le alterazioni di circolazione, senza traccia di nefrite, spiegano anche la comparsa dell'albuminuria nelle irritazioni violente del sistema nervoso, centrale o periferico. In seguito a commozione cerebrale (Fischer), a frattura del cranio (Baréty e Duplay), a certe emorragie (Ollivier), a lesioni sperimentali del quarto ventricolo (Cl. Bernard), od organiche (Talamon), si può veder comparire l'albuminuria accompagnata o meno da poliuria e da glicosuria. In ogni caso la partecipazione del sistema nervoso non si può porre in dubbio, e la paralisi vaso-motrice è dimostrata. Le eccitazioni nervose periferiche agiscono certamente per via riflessa. Quanto all'albuminuria consecutiva agli attacchi epilettiformi ed eclamptici, essa è prodotta da alterazioni nervose dello stesso genere [Fiori] (*a*). Più innanzi daremo il sunto di una osservazione in cui il disordine profondo della circolazione renale si era manifestato all'autopsia con la comparsa di numerose ecchimosi e di rotture glomerulari; queste lesioni sarebbero sopravvenute in seguito a successivi attacchi di eclampsia nell'ultimo periodo di una sifilide cerebrale. L'eccitazione nervosa periferica in luogo di partire dalla corteccia, dal bulbo, o dai nervi periferici, può avere come punto d'origine i filamenti più lontani e staccati delle ultime diramazioni cutanee, come sembra risultare da un grandissimo numero di osservazioni. Eccitazioni prodotte dal petrolio, dalla trementina, dallo stirace, la semplice confricazione, il trattamento della scabbia, un calore intenso e la stessa applicazione delle correnti elettriche, hanno potuto determinare una albuminuria intermittente o risvegliare una albuminuria antecedente. Questi fatti, in apparenza dello stesso genere, devono essere spiegati diversamente. E non prendendo che i più semplici di essi, quelli cioè in cui è in giuoco la sola irritazione fisica, sembra incontestabile che essa non possa agire che per via riflessa, provocando l'inibizione vaso-motrice, e la dilatazione più o meno duratura con istasi dei capillari del rene.

(*a*) V. Fiori, L'albuminuria in rapporto specialmente all'accesso epilettico, Torino 1880. L'albuminuria è attribuita dall'autore a perdita di tonicità delle pareti vasali.

E. — Albuminurie a meccanismo indeterminato.

Da un po' di tempo si agita un'importante questione intorno ad una particolar classe di albuminurie che non hanno rapporto alcuno colle alterazioni passeggiere o permanenti del rene. Delle albumine modificate potrebbero oltrepassare il glomerulo, come fanno il peptone ed il propeptone, senza precedente lesione del filtro. Le materie albuminoidi considerate sarebbero il prodotto di elaborazioni viziose, formatesi sia nel tubo digerente, sia nell'interno delle ghiandole che a questo tubo sono annesse. Condizioni più generali, che si riferiscono alle diatesi artritica e gottosa, al diabete ed anche all'obesità (Bouchard), agirebbero nello stesso senso.

L'albuminuria, che si osserva in queste circostanze, è talora minima, qualche volta anche abbondante come in seguito a lesioni renali. Ma è intermittente, passeggiera e non sarebbe mai accompagnata e neppure seguìta da lesioni progressive del rene. Per vero dire, non si è mai data la prova dell'autonomia di queste albuminurie; infatti non si conosce alcun processo chimico che valga a differenziare queste albumine dalla sierina e dalla globulina. Sono tutte coagulabili al calore ed identiche a quelle del siero del sangue.

Mancano documenti tali da poter con certezza stabilire l'esistenza di queste albuminurie extra-renali; si va troppo avanti dicendo che esistono albuminurie d'origine intestinale, epatica, pancreatica, subordinate ad una viziosa elaborazione dei materiali albuminoidi per una semplice alterazione funzionale di questi apparecchi.

Se l'imperfetto funzionare dello stomaco, dell'intestino, del fegato, lasciano passare albumine incompletamente elaborate, si devono indicare i reattivi capaci di metterle in evidenza. Altrimenti si è in diritto di supporre che in tutti i casi in cui gli atti nutritizii sono pervertiti, esistono nella circolazione sanguigna sostanze escrementizie che producono sia una congestione renale, sia una nefrite passeggiera. Le dispepsie croniche, le fermentazioni intestinali, gli stati discrasici constatati nella gotta e nel diabete, e nelle malattie analoghe, sarebbero atte a determinare delle vere tossiemie, delle quali i reni risentirebbero gli effetti.

In ogni caso, l'albumina che passa in tale circostanza, sembra essere l'albumina propriamente detta, composta in parti distinte di sierina e di globulina. Questa albumina non ha, come il peptone, il propeptone e come l'albumina del bianco d'uovo, reazioni chimiche particolari. D'altra parte, ricerche fatte con quest'ultima sostanza dimostrano che l'albumina dell'uovo iniettata nelle vene di un animale agisce come vero veleno, irrita i vasi del glomerulo e passa nelle urine, ma trascinando con sè l'albumina del siero dell'animale in esperienza. L'eliminazione di questa albumina si prolunga e dura per un tempo sensibile anche dopo che l'albumina dell'uovo è scomparsa.

Riassumendo, in tutte le albuminurie passeggiere dei diabetici, dei gottosi, degli obesi, dei gastro-ectasici, degli ammalati di affezioni croniche del fegato, del pancreas, come in *ogni albuminuria*, l'albumina proviene dal sangue, e non oltrepassa il rene che in grazia di una anormale permeabilità del filtro in seguito ad una rottura glomerulare. La dilatazione vaso-motrice d'ordine riflesso, la congestione per istasi meccanica, le diverse infiammazioni sono i procedimenti stromentali che gli agenti irritanti mettono in opera per provocare e mantenere questa permeabilità.

[Prima di finire questo argomento così importante troviamo utile riportare le conclusioni a cui arriva il Mya, dopo una lunga discussione sulla questione, che si potrà leggere con profitto nel volume V, parte VIII del *Trattato italiano di Patologia e Terapia medica*, di CANTANI e MARAGLIANO, conclusioni che in gran parte collimano con quelle dell'autore:

" Alla stregua delle cognizioni eziologiche, istologiche e chimiche da noi attualmente possedute, la dottrina dell'albuminuria (passaggio dei costituenti albuminosi ordinari del siero sanguigno nell'urina), che meglio soddisfa all'osservazione diretta dei fatti, è quella che assegna ad un'alterazione funzionale degli elementi glomerulari (endotelio vasale ed epitelio), la causa immediata della sua produzione. Questa alterazione funzionale per una certa categoria di casi non ha riscontro esatto e ben determinato in lesioni morfologicamente apprezzabili di questi elementi; in un'altra categoria di casi molto estesa il riscontro anatomo-patologico è palese, sebbene vario nella forma e nella estensione.

" Il meccanismo fisiopatologico, che presiede quindi alla produzione dell'albuminuria, è qualitativamente identico in tutti i casi; varia solo quantitativamente, in relazione colla varietà e colla energia dell'agente patogeno, colla maggiore o minore resistenza congenita od acquisita dell'organo „ (S.)].

CAPITOLO II.

DELL'EDEMA, DELL'IDROPISIA E DELL'ANASARCA

Non vi ha relazione che sia meglio e più anticamente stabilita di quella di certe idropisie colle malattie dei reni. Rayer ne fa risalire la prima menzione ai libri d'Ippocrate secondo il passo seguente: " Le idropisie susseguenti alle malattie acute sono tutte di cattivo augurio, poichè non liberano punto dalla febbre; fanno aumentare i dolori e conducono alla morte. Alcune provengono dai fianchi e dai lombi, altre dal fegato. Nelle prime, i piedi si fanno gonfi, e vi si aggiungono diarree ostinate, che non diminuiscono punto i dolori dei fianchi nè dei lombi, e non isvuotano nemmeno l'addome „. In un altro passo Ippocrate indica anche l'influenza della diminuzione della secrezione urinaria, come causa d'idropisia.

Galeno accetta l'idea di idropisie dipendenti da malattie renali e suppone che esse si producano allorchè il sangue diventa *troppo sieroso e i reni non rigettano punto al di fuori questa sierosità*. Ezio, in un passo assai notevole, dice che gli individui che sono affetti da *indurimento dei reni* diventano alla lunga manifestamente idropici, come capita anche a quelli che sono affetti da indurimento di altri visceri.

I medici del rinascimento non si sono espressi in modo così netto intorno a queste idropisie. Si possono tuttavia, nella lunghissima storia che di questa questione fa Rayer, rilevare l'opinione di Van Helmont, che dice che si è nei reni *che si formano e guariscono le idropisie*, e le osservazioni dimostrative di Bonet e di Morgagni. Infine abbiamo assai più vicino a noi [la scoperta di Cotugno, che qualche volta l'urina degli idropici contiene dell'albumina

(secolo XVIII), ed] un fatto dovuto ad Andral (1), nel quale la relazione fra la lesione renale e l'idropisia era ritenuta come plausibile, e sono specialmente notevoli questi due passi di Barbier d'Amiens di una perfetta chiarezza: " Nella oligotrofia del rene (2) la secrezione urinaria è sempre notevolmente diminuita, e sopravviene sovente un edema generale „. Ed altrove: " Il tessuto del rene è suscettibile di un morboso indurimento; allora la secrezione dell'urina è sempre poco abbondante. I medicamenti diuretici non l'aumentano e si manifesta un anasarca ribelle ad ogni cura. Tale alterazione dei reni è una causa di quest'ultima malattia che spesso non si riconosce „.

Da queste poche citazioni si può vedere che i rapporti fra certe lesioni renali e l' idropisia erano stati perfettamente notati nei primi tempi della medicina e molto prima che si fossero stabilite le relazioni tanto intime che uniscono le urine albuminose a certe idropisie. Le ricerche di [Cotugno], Cruickshank, Wells e Blackall datano infatti dalla fine del secolo scorso e dal principio del presente. Molti anni dopo Bright, nel suo memorabile lavoro, mostrava la dipendenza dell'albumina e dell'idropisia dalle alterazioni dei reni.

Sintomi. — Nel corso delle nefriti l'edema si presenta sotto due aspetti ben diversi, secondo che la lesione renale si sviluppa rapidamente, o al contrario impiega più anni a percorrere i suoi diversi stadii.

Nelle nefriti acute e nelle nefriti la cui durata non eccede più mesi, la idropisia è la regola. Essa senza dubbio può mancare, ma fa parte del quadro comune della malattia. Nelle malattie croniche del rene accade frequentemente di non vederla sopravvenire che negli ultimi periodi ed in condizioni delle quali studieremo più avanti l'influenza.

L'edema delle nefriti acute compare spesso in modo assai brusco e si trasforma in anasarca. Nello spazio di ventiquattro a quarantotto ore esso si è già formato. Se comincia alla faccia, sorprende spesso gli ammalati allo svegliarsi, producendo una occlusione incompleta delle palpebre ed una infiltrazione tutta speciale della congiuntiva che dà agli occhi uno splendore brillante caratteristico. Di qui l'edema guadagna gli arti, le parti genitali, le pareti dell'addome, e può, in certe circostanze, invadere le sierose, determinando delle effusioni nelle pleure, nel peritoneo, nel pericardio. Le mucose ne sono qualche volta prese, specialmente quelle della retrobocca, le mucose gastrica ed intestinale, onde, secondo Bartels, la produzione del vomito, ed in certi casi eccezionali la infiltrazione della glottide che può produrre l'asfissia (Trousseau). Il modo di ripartirsi dell'edema può variare: in luogo di un anasarca generalizzato si può assistere alla comparsa di edemi parziali, senza importanza e senza gravità dal momento che non si localizzano sull'apparecchio respiratorio, ma che ciononostante conservano il loro valore diagnostico.

La *facies* degli ammalati affetti da anasarca è caratteristica. L'aspetto edematoso e tremolante della pelle, il pallore livido del viso unito all'infiltrazione delle palpebre e delle congiuntive dànno alla fisonomia un'espressione di sofferenza affatto particolare.

In luogo di cominciare dalla faccia, l'edema può mostrarsi prima ai malleoli, ed è in seguito ad una prolungata stazione eretta che esso compare. Questo edema è meno soggetto a diminuire col riposo che non l' edema dovuto ad affezioni cardiache, benchè tuttavia, fino ad un certo punto, sia

(1) Andral, *Clin. méd.*, t. III, 1826, p. 567.
(2) Barbier, Précis de nosologie et de thérapeutique, t. I, p. 410, 1827.

esso pure soggetto, come questo, alle leggi della gravità. Così, quando gli ammalati si alzano, hanno la faccia gonfia ed i piedi liberi, almeno durante i primi tempi che seguono la comparsa dell'edema. Alla sera si osserva il contrario: le estremità sono edematose, e gli occhi sono affatto liberi. Egualmente, se l'ammalato si corica di preferenza su di un lato, si osserveranno nel fianco corrispondente al lato più basso, a livello del gran trocantere, o nelle parti simmetriche della faccia, edemi parziali, dei quali non esistono traccie nelle regioni simili del lato opposto.

Nelle nefriti acute, l'anasarca scompare spesso così prontamente come è apparso; questa scomparsa coincide sempre col ristabilirsi del corso delle urine, o con un notevole aumento della quantità eliminata in ogni giorno.

Allorchè l'edema complica le nefriti croniche, lo si vede raramente generalizzarsi di primo acchito. Viene quasi sempre annunciato da una infiltrazione limitata ad una parte di un arto, al gomito, al dorso della mano, al prepuzio, allo scroto, od alle grandi labbra. Da questi punti lo si vede raggiungere a poco a poco tutte le regioni del corpo. L'edema può mancare durante l'intiero decorso delle atrofie renali, o non essere rappresentato che da quelle parziali infiltrazioni che abbiamo enumerato. In certe forme di nefriti e particolarmente nelle nefriti diffuse croniche e nel rene amiloide, si vedono assai sovente le coscie ed il ventre molto distesi e come induriti. Gli arti superiori sono talmente infiltrati che i loro movimenti riescono difficili; l'edema può essere assai pronunciato, specialmente negli arti inferiori, tanto da produrre erosioni della pelle e dell'epidermide. Attraverso le soluzioni di continuità così prodotte scola una sierosità abbondante che può momentaneamente sollevare l'ammalato e dargli un po' più di facilità nei suoi movimenti. Queste lesioni, apparentemente insignificanti, devono essere sorvegliate con molta accuratezza, potendo costituire il punto di partenza di erisipele, di flemmoni, di linfangioiti gangrenose, ecc. Una volta formatasi, questa forma di anasarca ha grandissima tendenza a persistere, e si vedono degli ammalati restare dei mesi e degli anni intieri sempre nello stesso stato, con alternative di leggeri miglioramenti od aumenti della loro idropisia. In queste forme assai lunghe e tenaci è frequente veder prodursi effusioni nelle sierose e durare a lungo. Di tutte le cavità la peritoneale è quella che contiene la maggiore quantità di liquido. Se il liquido viene riassorbito, momentaneamente, la pelle appare avvizzita e coperta di numerose smagliature, che indicano che è stata sottoposta ad una forte distensione.

Quando l'anasarca si manifesta nelle nefriti acute o croniche, è raro che, per sè stesso, crei delle complicazioni e comprometta l'esistenza. All' infuori dell'edema della glottide (Trousseau) e dell'edema polmonare, l'esito può esser sempre attribuito ai progressi della cachessia, alla comparsa dei fenomeni uremici, o a qualunque altra affezione intercorrente.

Secondo il vario decorso delle due forme d'edema, si vede che è possibile contrapporle l'una all'altra. Alcuni autori d'altra parte hanno preteso che la loro patogenesi fosse affatto differente. È un fatto che se si sta ad un gran numero di nefriti scarlatinose, di nefriti *a frigore*, si vede che il corso dell'anasarca acuto può essere dei più rapidi; quando è accompagnato da elevazione di temperatura, esso merita il nome di anasarca caldo, nome che gli è stato dato altre volte. L'anasarca delle nefriti croniche per la mancanza di dolori, per la sua poca mobilità, corrisponde all'anasarca freddo degli autori antichi.

Non è ben certo che queste due forme d'idropisia obbediscano alle stesse leggi e riconoscano le medesime cause, ma, d'altra parte, non è stato tuttavia

dimostrato ch'esse non siano ambedue sotto la dipendenza diretta della nefrite e delle alterazioni che questa apporta nella crasi sanguigna e nella resistenza delle pareti vasali.

Esiste infine nell'ultimo periodo delle nefriti croniche, particolarmente nelle atrofie renali, un edema poco sviluppato, limitato agli arti inferiori, e che rimonta a poco a poco fino a raggiungere la parte più alta delle coscie o l'addome. È raro che esso prenda uno sviluppo molto grande. Soggetto a scomparire e ricomparire, esso dipende soprattutto dallo stato del cuore, la cui energia va diminuendo, e può essere il preludio di una crisi asistolica.

Patogenesi. — Diverse teorie sono state proposte per ispiegare la comparsa e la permanenza degli edemi e dell'anasarca.

1° Dapprima venne attribuito allo stato idremico del sangue.

Gli albuminurici, si disse, ogni giorno perdono per le urine una notevole quantità di albumina, il siero del sangue diventa meno denso e passa più facilmente attraverso i vasi. Quello che vi è di certo si è che la densità del siero è spesso diminuita. Se si ammette con Christison che il peso specifico del siero allo stato normale sia da 1029 a 1031, questo peso può diminuire fino a 1021 ed anche a 1019. Bartels ha ottenuto le cifre di 1018, 1016, 1015. Rayer ha pubblicato un gran numero di osservazioni analoghe. Bostock, facendo delle analisi per Bright, trovò come peso specifico del siero, la cifra più bassa che sia stata indicata, cioè 1013.

Ma già il problema della patogenesi si complica, l'idremia infatti può essere relativa od assoluta. Se un albuminurico perde giornalmente una certa quantità d'albumina, e le sue urine sono eliminate in quantità normale, potrà risultarne per il siero una diminuzione del suo peso specifico, senza che la quantità del liquido in circolazione sia aumentata; è questa una *idremia relativa*. Si può forse in tali condizioni credere che questa discrasia sia sufficiente per ispiegare la comparsa dell'edema? L'osservazione dimostra il contrario. Infatti, se, in molte nefriti, l'anasarca è un sintoma, che non compare che negli ammalati da molto tempo affetti da albuminuria, qualche volta si manifesta fin dal principio, allorchè le perdite in albumina non potrebbero avere ancora molta importanza. Questo è quanto avviene nell'anasarca scarlatinoso in un gran numero di osservazioni. Si sa anzi che l'anasarca può presentarsi come sintoma iniziale di una nefrite, quando non è ancora comparsa l'albuminuria.

2° Poichè l'idremia relativa per perdite albuminose parve insufficiente a spiegare la produzione dell'edema, si cercò se il vero stato idremico per ritenzione dell'acqua non eliminata dal rene fosse la causa prossima della produzione dell'edema.

Posta su questo terreno, la discusssione è più seria, e, per quanto si dica, sembra difficile abbandonare una teoria a cui numerosi fatti sembrano dare ogni verosimiglianza.

Bartels e Rehder hanno fatto numerose ricerche allo scopo di verificare una tale proposizione. Essi stabiliscono fin dal principio che nelle persone sane si trova nelle urine da 70 ad 80 per 100 di liquido ingerito, ed in generale 76,4 per 100.

In un cardiaco in pieno periodo di asistolia, Bartels osservò una media da 29,7 a 47,2 per 100.

In un albuminurico affetto da anasarca, la quantità delle urine per rapporto al liquido ingerito, varia da 18,6 a 33,5 per 100.

L'osservazione seguente significa, secondo Bartels, che negli individui affetti da malattia dei reni l'idropisia dipende dalla quantità d'acqua che è eliminata. Un ammalato, durante il corso di una nefrite con anasarca variabile, fu trattato coi bagni caldi. Sotto l'influenza di questo trattamento l'edema diminuì assai rapidamente, e durante i primi cinque giorni in cui le ricerche furono iniziate, la quantità delle urine oltrepassò la quantità d'acqua ingerita nel rapporto seguente: Acqua ingerita 100; urine emesse 100,46. Ma l'idropisia aumentò nuovamente, e, durante i giorni che seguirono, il rapporto diminuì cioè da 150:39,2; poi l'anasarca subì una nuova diminuzione e il rapporto divenne 100:48,8. Qualche giorno dopo un sensibile aggravamento, il rapporto cadde a 100:29, e così di seguito.

Da queste osservazioni, e da parecchie altre, Bartels conclude che nelle malattie dei reni, l'idropisia è dovuta al fatto che l'eliminazione dell'acqua si fa in modo anormale, o per meglio dire al fatto che i reni compiono assai insufficientemente questa parte della loro funzione, di guisa che vi ha discordanza fra l'entrata dei liquidi e la loro eliminazione per l'urina.

Affinchè compaia l'edema ed aumenti l'anasarca, non è necessario, egli dice, che le urine contengano albumina in grande quantità; esse possono anche non contenerne, ma bisogna che sia compromessa la secrezione dell'urina per un ostacolo risiedente, o in pieno parenchima renale, o lungo il tragitto dei canali escretori.

Per negare questa influenza della diminuzione delle urine sulla produzione dell'idropisia, bisognerebbe addurre osservazioni che dimostrino che durante il corso di una nefrite cronica, allorchè la poliuria viene assicurata dalla contrazione energica di un cuore ipertrofico, esistano al tempo stesso edemi parziali od un anasarca generale (1). Bisognerebbe inoltre dimostrare che l'idropisia non coincide con una notevole diminuzione delle urine, e che le oscillazioni osservate da Bartels sono dovute a tutt'altra causa. Ora noi osserviamo queste stesse oscillazioni verificarsi nell'edema dei cardiopatici. Se la tensione arteriosa è sufficiente, l'idropisia manca; appena la contrazione cardiaca s'indebolisce, le urine si fanno rare; in esse compare l'albumina, che indica la stasi dei glomeruli, poi il siero infiltra il tessuto cellulare o trasuda nelle sierose. Ogni qual volta il cuore si rallenta, l'anasarca non compare infallibilmente, ma tutto è preparato per la sua comparsa, e, nel punto di minor resistenza, il siero s'espanderà tutto ad un tratto. È per questo motivo che qualche volta compare prima l'ascite, qualche volta invece l'edema malleolare. In un periodo più avanzato, malgrado il rinforzarsi della contrazione cardiaca, gli edemi locali persistono.

In ogni caso, qualunque sia l'intensità della pressione nel sistema aortico, se il cuore funziona bene, e il rene non presenta lesioni, l'urina che filtra in abbondanza, ristabilisce prontamente l'equilibrio e l'edema non compare; questo è dimostrato da antiche esperienze di Stokvis. Le più recenti ricerche di Cohnheim e Lichtheim provano, che, se si sottopongono dei cani a ripetuti salassi, sostituendo ogni volta la quantità di sangue estratta con una egual quantità di cloruro di sodio al 0,6 per 100, manca l'anasarca. Questo avviene perchè in tali condizioni il cuore ed i reni funzionano normalmente. Aumentando enormemente la massa del liquido circolante, e specialmente iniettando a dei cani una grande quantità di soluzione di cloruro di sodio al 0,6 per 100,

(1) Litten, secondo Lépine, avrebbe eccezionalmente constatato l'idropisia malgrado una abbondante diuresi.

di guisa che la quantità iniettata rappresenti cinque o sei volte il peso del loro sangue, gli stessi autori non hanno mai osservato edema alcuno che rassomigliasse all'edema dei nefritici (1).

La circolazione sanguigna in questi animali era ordinariamente accelerata; lo stesso avveniva del corso della linfa nel canale toracico, ma non si osservava in nessuna parte edema sottocutaneo. La sola idropisia accertabile era un edema delle mucose e delle ghiandole. Per uccidere questi animali bisogna iniettar loro molto più liquido, fino a 60, 70 per cento del loro proprio peso. Lo sviluppo di un edema polmonare era il più delle volte la causa della loro morte: gli animali diventavano dispnoici, il sangue perdeva il suo colore rutilante, il polso rallentato presentava delle sospensioni. La maggiore attività del rene era nelle precedenti esperienze sufficiente per ristabilire l'equilibrio.

Si è in diritto di domandarsi se, ripetendo le esperienze di Cohnheim e di Lichtheim, dopo aver precedentemente determinata una nefrite od una chiusura dell'uretere, l'edema non si produrrebbe assai più facilmente. In ogni caso, l'osservazione e la clinica c'insegnano che la semplice compressione o la legatura isolata dell'uretere sono raramente seguìte dalla comparsa di un anasarca. Le osservazioni di J. Frank, Boyer, Bourgeois (d'Étampes), Ronvaux (di Namur), Trousseau, Davreux (di Liegi) (2), Merklen, sono ancora poco numerose.

Dopo le ricerche di Ranvier sulla produzione dell'edema, si conosce anche l'importanza che convien dare alle perturbazioni del sistema nervoso. La legatura della vena femorale è spesso incapace a produrre da sè sola l'edema. Basta praticare la sezione dello sciatico, e tosto l'infiltrazione invade una gran parte dell'arto. Analoghe alterazioni si osservano nelle esperienze di Cohnheim e Lichtheim: cani a cui è stato tagliato il pelo sono esposti ad un sole ardente, la loro pelle diventa rossa, poi s'inietta nelle loro vene la soluzione di cloruro di sodio al 0,6 per 100, l'edema sottocutaneo non manca mai. Non bisognerà affrettarsi a concludere, in seguito a questa osservazione, che la paralisi vasomotrice sia il solo fattore da invocare nella produzione dell'edema, come nell'esperienza di Ranvier. L'insolazione prolungata può condurre a delle vere infiammazioni, nel caso particolare, ad una dermite con distensione vascolare e trasudazione analoga a quella che produce la risipola.

La soppressione dell'influenza del midollo, secondo Gergens, basta a produrre l'edema negli arti paralitici, e si sa, per due osservazioni di Potain, che la contusione d'un solo rene può essere seguìta dalla comparsa di un edema unilaterale limitato dalla parte della contusione.

Questa influenza del sistema nervoso nella patogenesi dell'edema nefritico sembra innegabile. Noi senza dubbio osserviamo che questo edema fino ad un certo punto obbedisce alle leggi della gravità, ma spesse volte vi sfugge. Le localizzazioni esclusive, che esso qualche volta presenta in alcuni punti durante lunghi periodi, non solamente indicano una particolare disposizione locale, ma anche una probabile azione del sistema nervoso. Si può ammettere che sotto l'azione combinata della gravità e di una compressione esercitata durante la notte sulle parti declivi, l'esaurimento nervoso dei nervi vaso-motori della regione favorisca la comparsa dell'idropisia.

Si ammetterà senza difficoltà che la prolungata impressione del freddo produca lo stesso effetto nelle parti scoperte e nelle regioni nelle quali, come le

---

(1) Lépine, Annotazioni al Trattato di Bartels.

(2) Davreux, L'anasarque suite de rétention d'urine; Parigi 1884, citato da Lépine.

palpebre e la congiuntiva, il tessuto cellulare, perchè lasso, è anche predisposto alle infiltrazioni edematose. Basterebbe questo intervento del sistema nervoso per ispiegare la mobilità tanto frequente degli edemi nefritici paragonata alla relativa immobilità degli edemi cardiaci. Quelli sarebbero edemi dovuti ad inibizione vaso-motrice.

Sebbene non possiamo venire a sicure conclusioni sulla patogenesi dell'anasarca nelle malattie renali, non bisogna però dimenticare che le due condizioni che sembrano presiedere al suo sviluppo, sono da una parte la soppressione o la diminuzione delle urine e dall'altra l'astenia locale dei vasi.

Fino a più ampia dimostrazione, questa teoria non sembra difettosa. Essa nella sua prima parte è accettata da Bartels, al quale si deve la seguente proposizione: " L'idropisia certamente non si produce che nei casi in cui l'eliminazione dell'acqua per mezzo dell'urina è assai diminuita ". Secondo Grainger-Stewart (1), la non eliminazione dell'acqua ha la parte preponderante nella produzione dell'edema. Si è a questo modo di vedere che noi ci arrestiamo. Aggiungendo l'influenza del sistema nervoso si possono così spiegare gli anasarchi generalizzati sopravvenuti per l'azione del freddo sulla pelle, indipendentemente da ogni nefrite apparente, come si osserva nella scarlatina, nella difterite, ed anche indipendentemente da ogni nefrite, nel reumatismo acuto o negli edemi detti reumatici. Lecorché e Talamon credono anche che l'anasarca acuto sia sempre causato da un raffreddamento; è questo un edema da irritazione locale, da astenia dei nervi vaso-motori periferici. Non si tratta di una vera idropisia, ma di una specie di flussione edematosa che non è in rapporto nè coll'albuminuria nè colla lesione renale. Esclusi gli edemi parziali dipendenti da una lesione locale anteriore, che spiega la localizzazione sulla glottide, sul prepuzio, sullo scroto, sulla congiuntiva, sulla retina, sul cordone spermatico (Fenger citato da Snyers), sulle pareti della vescichetta biliare (Snyers); la vera idropisia nefritica riconosce sempre, secondo Lecorché e Talamon, la stessa patogenesi; è un'idropisia meccanica d'origine cardiaca. La dilatazione del cuore è talvolta primitiva e per così dire precoce, talvolta secondaria all'ipertrofia durante il corso delle nefriti croniche.

[Sull'argomento in questione è degno di nota uno studio critico-sperimentale di G. Salvioli (Idremia ed edemi idremici), pubblicato nel volume VIII dell'*Archivio per le Scienze mediche*, di Bizzozero (1884, pag. 421 e seg.). Egli combatte le idee di Cohnheim, e, per ispiegare le varie localizzazioni degli edemi, ammette, e lo dimostra sperimentalmente, che i vasi dei vari organi presentino fisiologicamente dei filtrati diversi ed una diversa permeabilità per l'acqua. I processi di filtrazione, dice il Salvioli, subiscono delle modificazioni a seconda del liquido circolante, della pressione sanguigna e dello stato delle pareti vasali. Per eliminare l'acqua che in più si introduce nel circolo, i reni sono in prima linea; ma quando questa vi si trova in eccesso e i reni non sono sufficienti a rapidamente fare scomparire l'aumentata massa e tensione del sangue, allora filtra l'acqua dalle sezioni vasali più permeabili, che dopo i reni si trovano nel sistema, e queste diversificano, secondo le varie specie animali, ragione per cui le esperienze su questi non possono in modo assoluto applicarsi alla patologia umana. Inoltre, anche secondo il Salvioli, la permeabilità dei vasi è aumentata tutte le volte che la parete loro viene modificata da agenti irritanti, o da condizioni in generale che ne modifichino

(1) Grainger-Stewart, A practical treatise on Bright's diseases of the Kidneys; Edinburgh 1871.

la nutrizione o lo stato molecolare, ed anche in questi ultimi casi i trasudati sono tanto più intensi quanto più il sangue è diluito, e quanto più la tensione nel sistema vasale è aumentata.

Oltracciò risulta dalle esperienze di Salvioli che alla trasudazione idremica si può cambiare localizzazione quando si sopprimano i vasi di più facile filtrazione, e che anche il sistema nervo o ha una importanza nello sviluppo dei trasudati idremici. Quindi, sempre secondo il Salvioli, devesi concludere che un aumento della massa del sangue, per eccesso d'acqua, non può durare nell'albero circolatorio, ma deve sortirne, e sorte, o direttamente, per le vie naturali, o si deposita in alcune parti, non corrispondenti in tutti gli animali, e che possono qualificarsi serbatoi idremici; in questi vi si deposita, perchè possiedono vasi più permeabili e condizioni anatomiche più favorevoli.

Concludendo, il Salvioli avverte che nelle idremie consecutive alle nefriti acute si osserva l'elevazione quasi costante della pressione sanguigna, la quale tale si mantiene per l'ipertrofia del ventricolo sinistro. In questo primo stadio si presentano degli edemi che possonsi chiamare attivi, localizzati specialmente alla cute, dove nell'uomo esiste una maggiore permeabilità delle pareti vasali. Nello stadio ulteriore, o nella cronicità di questi morbi, si osservano invece i comuni edemi, così detti passivi, i quali rassomigliano per disposizione agli edemi dei cardiaci.

" La formazione degli edemi passivi nei nefritici è la conseguenza della alterata nutrizione del miocardio, man mano che il ventricolo sinistro, già ipertrofico, va indebolendosi, si abbassa la pressione arteriosa, diminuisce ancora più la secrezione dell'urina, ed aumenta la tensione nel circolo venoso, per il difficoltato passaggio del sangue attraverso il cuore, e come esito abbiamo i trasudati passivi „.

Del resto, Salvioli avverte che altri fattori devono pur essere considerati nell'eziologia degli edemi, oltre lo stato ipoalbuminotico, la ritenzione d'acqua, la pressione, ecc.; devesi pure badare all' influenza che possono avere " nei trasudati dei nefritici la ritenzione nel circolo dei prodotti di ossidazione dei tessuti, ad es., l'urea, gli agenti speciali che provocano la malattia renale, ed infine anche alle differenze d' innervazione delle diverse provincie renali, nonchè alle alterazioni flogistiche precesse o attuali dei vari distretti vasali „.

Per l'urea, ad es., Ustimowitch ha dimostrato che essa aumenta la pressione del sangue, e Munk ed Abeles che dilata i vasi renali; A. Cavazzani e G. Rebustello (Dell'azione dell' urea sulle pareti vasali nei diversi visceri; *Arch. per le Scienze mediche*, vol. XV, n. 5, 1890) che la medesima azione dilatatoria è spiegata dall'urea sopra la maggior parte dei territori vasali dell'organismo. Lo stesso A. Cavazzani (Dell'azione dell'urea sulle pareti dei vasi e nei centri vasomotori; *Arch. per le Scienze mediche*, vol. XV, n. 21, 1890) giunse a provare che l'aumento di pressione, che si verifica in seguito all'iniezione di urea nel circolo, dipende principalmente da una costrizione dei vasi *periferici* provocata dall' urea per una irritazione diretta dei centri vasomotori; A. Cavazzani ed E. Chiaruttini poi (Ulteriore contributo intorno all'azione dell'urea sull'apparecchio circolatorio; *Arch. per le Scienze med.*, vol. XVI, n. 18, 1892) dimostrarono nell'urea un'azione eccitante sul cuore. Come si vede, all'urea non si deve negare, in certi casi, una influenza, nella produzione degli edemi, per la doppia azione che essa esercita sui vasi e sul cuore. È utile che eguali osservazioni si ripetano anche per gli altri corpi che si trovano nell'orina, come in parte si va facendo, e così la eziologia degli edemi nefritici acquisterà sempre maggiori dilucidazioni (S.)].

CAPITOLO III.

DELL'UREMIA — TOSSIEMIA RENALE

Si deve intendere sotto il nome di *uremia* quell'insieme di accidenti che sopravvengono in seguito all'insufficienza renale.

Notizie storiche. — Al dire di Rayer, può darsi che Ippocrate abbia sospettata l'esistenza di accidenti cerebrali in relazione colla soppressione delle urine. In ogni caso Baillou, Van Helmont, Montano, Morgagni hanno riferito esempi di affezioni renali, seguite da convulsioni e da coma. Bright, posto su di un terreno più noto, precisa le condizioni che favoriscono le complicazioni cerebrali sintomatiche delle lesioni renali. Nella sua seconda Memoria (1836) egli dice: " I dolori di testa si fanno più frequenti, lo stomaco è maggiormente sconcertato, la vista confusa, l'udito si altera; l'ammalato è improvvisamente preso da un attacco convulsivo e diventa cieco... L'attacco si ripete diverse volte e in un giorno od in una settimana l'ammalato muore esaurito da convulsioni od oppresso dal coma „.

Dopo Christison, dopo A. Wilson e Gregory, Addison (1839), in un lavoro intitolato: *Dei disordini cerebrali in coincidenza colle malattie dei reni*, studia le principali forme cliniche sotto le quali essi si presentano, e riconosce come loro caratteri comuni: il pallore del viso, la poca frequenza del polso, la *persistente contrattilità della pupilla*, che resta sensibile alla luce, e, ciò che è interessante, dice Fournier, l'assenza di paralisi.

Rayer, Becquerel, Frerichs, Lasègue, Landouzy, Charcot, Treitz, Traube, A. Fournier ci dànno nuovi documenti sulle diverse modalità di questi accidenti. Prima della pubblicazione delle opere di Lecorché, Bartels, la rivista di Lasègue (1852), la tesi di Fournier: *Dell'Uremia* (1863); le lezioni cliniche di Jaccoud (1867), la tesi di L. Monod: *Dell'encefalopatia albuminurica acuta, e dei suoi caratteri nel bambino* (1868) ci avevano fatto conoscere le opere straniere. In questo capitolo noi noteremo i più recenti acquisti della scienza su questo argomento.

Nella pratica si chiamano più particolarmente col nome di uremia gli accidenti nervosi gastrici o polmonari; ma la logica c'impone di descrivere sotto questo nome anche accidenti di secondaria importanza, che non compromettono l'esistenza e la cui patogenesi d'altra parte non differisce da quella dei primi. Considerando bene l'insieme dei fenomeni uremici, si capisce che è molto naturale distinguere due forme d'uremia, secondo che lo svolgersi di questa è rapido o lento.

Alla prima appartengono le alterazioni cerebrali: uremia convulsiva ed uremia comatosa; alla seconda le alterazioni da parte del tubo digerente e gli accidenti polmonari. Nelle due forme si riscontrano le varietà distinte di delirio e di dispnea.

La divisione dell'uremia in uremia acuta ed uremia lenta non implica adunque per nulla una differenza di natura, come hanno supposto certi autori (Fürbringer); è questa una distinzione giustificata dalla clinica.

I.

STUDIO CLINICO DELL'UREMIA

A. — Uremia acuta o rapida, uremia fulminante.

Abbozzo delle principali forme dell'uremia considerata come sintoma iniziale di una nefrite latente.

Studiando lo svolgersi delle nefriti croniche, vedremo che esiste una forma di atrofia renale talmente lenta nella sua evoluzione che la salute non sembra per nulla turbata fino al giorno in cui, per i progressi della malattia, essendo la funzione renale completamente distrutta, o sotto l'influenza di una affezione intercorrente, momentaneamente sospesa, scoppiano accidenti terribili, che uccidono l'ammalato in poche ore.

1° Uremia comatosa.

L'uremia comatosa è la forma più comune sotto la quale si manifesta negli adulti l'uremia improvvisa. Wilson, J. Moore, Christison, hanno citato dei casi mortali al primo accesso. Ma nella maggior parte dei fatti conosciuti si osserva che gli ammalati sono improvvisamente presi durante le loro occupazioni da una grave indisposizione, provano una cefalalgia intensa con capogiri, vomitano e ben presto cadono affranti. Da questo momento restano senza conoscenza nella più completa prostrazione fino all'ultima ora, senza un momento di tregua. Pochissimo tempo dopo la caduta, l'insensibilità è generale, i riflessi sono appena accennati, le cornee non reagiscono più, o assai debolmente, alle eccitazioni; le pupille, di normale dimensione al principio, reagiscono ancora alla luce, ma i loro movimenti sono pigri, più tardi diventano ristrette e puntiformi (Bouchard). Questa miosi, già notata da Addison (1839), era stata trovata da Roberts, in numerose osservazioni di anuria calcolosa.

Durante questo periodo di coma, gli sfinteri sono paralizzati, ed è frequente osservare nei casi mortali l'incontinenza dell'urina e delle materie fecali. Gli ammalati si trovano in un abbattimento assoluto ed è impossibile toglierli al loro torpore, ma non si osservano mai, durante questo stato, delle vere paralisi. Questo carattere negativo fatto già notare da Bright e Addison, venne da Lasègue dato come un segno distintivo dalla apoplessia cerebrale. Ma oggigiorno si sa che anche lasciando da parte le emorragie cerebrali che sopravvengono nel corso di una nefrite interstiziale, possono osservarsi vere paralisi motrici. Raymond (1) ha descritto sotto il nome di *forma apoplettica* una forma d'uremia quasi sempre fatale, subitamente o nello spazio di poche ore; questi attacchi possono essere seguìti da una remissione passeggiera ed accompagnati da una emiplegia che persiste fino alla morte. All'autopsia si osserva edema cerebrale od un po' d'idrocefalo nei ventricoli, ma non mai lesioni a

(1) Raymond, Pathogénie de certains accidents paralytiques observés chez le vieillard; leurs rapports probables avec l'urémie; *Revue de Méd.*, settembre 1885.

focolaio. Tennesson e Chantemesse (1) hanno notato in simili circostanze delle alterazioni sensitive, crisi d'epilessia jaksoniana, deviazione conjugata della testa e degli occhi, ed elevazione di temperatura che può giungere fino a 40° o 41°. Per ispiegare le convulsioni localizzate, si può invocare l'irritazione prodotta da un edema localizzato, come l'aveva supposto Leichtenstern. Lecorché e Talamon non vogliono ammettere che queste paralisi dipendano dall'uremia. Con Traube e Leichtenstern, essi pretendono che questi accidenti siano sempre prodotti da un edema cerebrale localizzato o diffuso, e che, per conseguenza, siano d'ordine meccanico.

2° Uremia convulsiva.

Questa forma, che si osserva assai frequentemente nelle nefriti acute e specialmente nei bambini, comparisce come accidente mortale anche nel corso delle nefriti croniche degli adulti.

I casi in cui la morte è avvenuta in seguito ad un solo attacco, sono rari ad osservarsi. Quasi sempre gli attacchi, che da principio sono a grandi intervalli, si fanno più frequenti e diventano più inquietanti. Fra una crisi e l'altra, l'ammalato resta sempre più o meno abbattuto; tuttavia risponde alle parole che gli sono rivolte e può dare dei ragguagli sul suo stato di salute anteriore. Ma la violenza delle crisi può essere tanto forte da uccidere l'ammalato al terzo o al quarto accesso. Se la morte non avviene che dopo due o tre giorni di attacchi violenti, l'ammalato, fra l'uno e l'altro attacco, non dà segno di conoscenza alcuna; non è questo da principio il vero coma, ma uno stato d'ebetudine tale che gli eccitamenti più violenti non determinano che movimenti riflessi assolutamente incoscienti. A misura che si sviluppano questi fenomeni, la temperatura si alza e può oltrepassare i 40°. L'ascesa termica, che può mancare se la morte arriva fin dalle prime crisi, non manca mai quando lo stato di male convulsivo dura più giorni (Bartels, Rosenstein).

L'attacco eclamptico ricorda, nelle sue principali linee, la vera crisi epilettica, ma la maggior parte del tempo l'accesso è incompleto o modificato. Si è tuttavia osservata la caduta del paziente, seguìta dalla fase tonica, dalla forzata flessione del pollice nella mano, da movimenti clonici disordinati, e dal periodo del torpore finale.

Il grido iniziale e la morsicatura della lingua si osservano meno spesso, eccetto che nella eclampsia puerperale.

Le convulsioni possono di primo acchito essere cloniche oppure tetaniche (Jaccoud), o atassiche, accompagnate o meno da fenomeni di delirio.

Il *delirio* può anche mostrarsi fin da principio come prima manifestazione di una nefrite restata fino allora latente. Hagen, citato da Merklen, racconta la storia di una donna di 46 anni, la quale in seguito a vive contrarietà e dopo un raffreddamento, fu presa da albuminuria e da un violento delirio acuto che durò sei giorni; all'autopsia si trovarono i reni atrofici. In altri casi analoghi si è potuto pensare all'inizio di una meningite (Jolly).

Infine nell'uremia acuta si manifesta anche come sintoma iniziale una *dispnea formidabile*, che giunge fino all'ortopnea. L'ammalato, in preda ad una indescrivibile angoscia, presenta il quadro più completo dell'asfissia rapida.

---

(1) Tennesson e Chantemesse, *Revue de Méd.*, novembre 1885.

Gli occhi sono sporgenti, la faccia marmorea ed accesa, la respirazione si accelera sempre più, e si vede che l'aria non penetra più nei polmoni, il rumore vescicolare va indebolendosi; il polso diventa di una piccolezza e di una frequenza estreme e la morte non tarda a sopraggiungere. Durante questo accesso, talora l'ascoltazione è negativa, od anche, verso la fine, scompaiono i fenomeni spasmodici, sopravvengono abbondanti rantoli da congestione o per edema polmonare, e l'agonia termina la scena.

Si vede insomma, da questa rapida enumerazione delle principali forme di uremia acuta, che il sistema nervoso ha la più gran parte nella comparsa e nella patogenesi degli accessi. Anche nel caso di uremia dispnoica fulminante, è certo che il polmone non entra in giuoco che in via secondaria; è il sistema nervoso bulbo-spinale quello che per il primo è attaccato dal veleno; i fenomeni dispnoici non fanno altro che porre in mostra questa profonda alterazione dell'innervazione centrale.

A vero dire, l'uremia acuta iniziale, che si manifesta senza alcun sintoma di una affezione renale anteriore, è un caso eccezionale. Ma al contrario è clinicamente la più interessante di tutte, per i numerosi errori diagnostici cui può dar luogo, e specialmente per questo fatto di maggior interesse, cioè che, conosciuta al momento voluto, può esser vinta dal solo trattamento efficace in parecchi casi, vale a dire dal salasso. Si può così allontanare per qualche tempo ogni pericolo di morte.

B. — Dell'uremia acuta durante le nefriti confermate.

È inutile fare lunghe ricerche per diagnosticare l'uremia acuta. Ordinariamente si è in presenza di un ammalato comatoso od in pieno attacco convulsivo i cui precedenti patologici sono conosciuti.

Si è durante una nefrite acuta o cronica, di cui l'ammalato soffre e per la quale è stato a diverse riprese posto in osservazione, che scoppiano gli accidenti uremici.

Però, come fa notare Lasègue, l'improvviso iniziarsi degli accidenti uremici è più apparente che reale, e nei casi che studiamo i sintomi prodromici non mancano quasi mai (Labadie-Lagrave, Monod, Lecorché e Talamon).

La *cefalalgia* compare uno o due giorni, o qualche ora prima dell'attacco. Ordinariamente generale, può occupar l'occipite o la regione frontale, esser abbastanza violenta da produrre delle crisi, e la notte impedire il sonno come la cefalea sifilitica. Può precedere di qualche istante la crisi; può consistere in un semplice dolore accompagnato da ronzìi alle orecchie e tendenza alle vertigini.

Seguono i *vomiti*, che qualche volta precedono, tal'altra accompagnano il dolor di testa; essi non si associano alla diarrea che nelle forme croniche dell'uremia. A questo punto non è raro che si osservino alterazioni della vista, che vanno dalla semplice ambliopia fino alla cecità assoluta, amaurosi uremica, fatta notare da Rilliet, da Bartels. Quest'alterazione della vista è generalmente passeggera, perciò venne attribuita ad un edema della retina (Crocq). Aggiungeremo che nei bambini l'anasarca generalizzato si deve considerare come un sintoma preannunziante l'uremia. Spesso precede gli attacchi eclamptici della nefrite scarlatinosa di due o tre giorni o solamente di 24 ore. Tutti questi segni non sono segni di certezza; essi vanno soggetti a dei periodi

di aumento e di diminuzione, ed indicano soltanto che il paziente sta per esser preso da uremia grave. Altri segni si riscontrano pure: vale a dire la crescente sonnolenza e l'apatia, o fenomeni di eccitazione, quali l'incoerenza e la precipitazione della parola, un tremito disordinato degli arti con leggiere scosse convulsive, una irritabilità ed una suscettibilità particolari; sono segni questi che si osservano anche al principio di altre encefalopatie, per esempio l'alcoolica e quella da piombo. Sono state descritte anche nevralgie diverse, facciali, occipitali, brachiali (Tenneson e Chantemesse), emicraniche (Bartels, Labadie-Lagrave).

Infine Jaccoud ha notato i dolori artralgici (forma articolare) molto più frequenti nell'uremia cronica.

Nelle nefriti acute l'*eclampsia* è la regola. Essa, nel suo modo di presentarsi non differisce punto da quella che abbiamo descritto a proposito dell'uremia iniziale, poichè il suo meccanismo è il medesimo. Rilliet e Barthez l'hanno osservata 11 volte su 13 casi di nefrite scarlatinosa terminata colla morte. Le ulteriori osservazioni dei medici dei bambini, ed in particolar modo quelle di Cadet de Gassicourt, hanno confermato questa asserzione. La frequenza degli attacchi convulsivi che si osservano durante le nefriti acute ed in particolar modo nella nefrite scarlatinosa, non sembra in relazione nè colla rapidità dello svolgersi della nefrite, nè colla sua speciale eziologia. Essa sembra molto più in rapporto coll'età degli ammalati come lo prova la maggior rarità di questi accidenti uremici negli ammalati adulti sottoposti alle stesse influenze. Si sa d'altra parte con qual facilità si producano i fenomeni convulsivi nei bambini per le più leggere malattie, come imbarazzo gastrico, disturbo della dentizione, presenza di lombrici nell'intestino. Lecorché e Talamon dividono questo modo di vedere che noi crediamo corrisponda alla realtà. La particolare impressionabilità del sistema nervoso nelle donne sembra anche ai suddetti autori, che dia la spiegazione degli attacchi eclamptici che si osservano nella gravidanza.

Nell'adulto l'*uremia comatosa* è più frequente che nel bambino, ma nelle nefriti acute le convulsioni si osservano più di frequente che nelle nefriti croniche. Nello sviluppo dell'eclampsia adunque si dovrebbe tener conto non solamente della predisposizione del sistema nervoso, ma anche dell'abitudine al veleno.

Sia che l'uremia cominci colle convulsioni, o colla sonnolenza ed il torpore, essa va ordinariamente a finire al coma, per una via più o meno diretta.

Ad un certo punto i fenomeni convulsivi e comatosi si mescolano in modo da non poter essere separati. Infatti dopo gli attacchi eclamptici resta sempre un poco di abbattimento, ed una volta incominciato il coma possono momentaneamente prodursi delle crisi convulsive.

Il *delirio*, raro nei bambini, va accentuandosi negli adulti e può divenire predominante. Esso dà all'attacco uremico un aspetto che gli valse il nome di uremia delirante. Quando il delirio è tranquillo e leggero e quando gli ammalati in pieno torpore pronunciano semplicemente qualche parola incoerente, passa inosservato, ma, come ha fatto osservare Lasègue, può anche assumere l'aspetto della manìa acuta. È possibile confonderlo con una forma di alienazione mentale (Jolly e Lecorché). È specialmente nelle nefriti croniche che questo delirio può simulare la follìa (Raymond) a tal punto che è stato proposto di indicarlo col termine di follìa nefritica (Dieulafoy). Nelle quattro

osservazioni riferite da Raymond (1) si tratta di manifestazioni di delirio avvenute durante nefriti croniche che si alternano o coincidono con fenomeni convulsivi, dispnoici o gastro-intestinali. Dieulafoy (2) nota fra i sintomi prodromici i vomiti ostinati, il prurito, i crampi agli arti inferiori, il tintinnìo alle orecchie, e gli accidenti dispnoici. Tutte le forme di alienazione mentale possono riscontrarsi come manifestazione del delirio uremico, come la manìa acuta, la lipemania, le idee di persecuzione, più raramente il delirio erotico o religioso (Dieulafoy).

L'eccitazione maniaca è la più frequente di tutte. In un caso osservato da Barié essa fu seguìta da una vera alienazione mentale che persistette sette mesi, ma guarì completamente. Lecorché paragona la manìa post-uremica alla manìa puerperale e si domanda se quest'ultima non è frequentemente una manìa uremica. Brieger, citato da Merklen, ha veduto l'eccitazione maniaca succedere alle convulsioni ed al coma, Marcus ad un accesso di eclampsia avvenuto durante la scarlatina. Noi abbiamo osservato tre volte il delirio uremico nelle sue forme più accentuate. In un caso si trattava di fenomeni maniaci, in un altro di allucinazioni della vista e dell'udito con incoerenza della parola, in modo da ricordare in tutte le sue fasi un accesso di *delirium tremens*. In un altro caso l'ammalato, in preda ad una viva agitazione, si credeva circondato da nemici e voleva ad ogni momento lasciare il suo letto per allontanarli ed inseguirli. La questione predominante nello studio del delirio uremico è quella della sua natura. A noi sembra che in questo gruppo interessante siano stati riuniti fatti disparati, e crediamo che un certo numero delle osservazioni pubblicate si riferiscano al *delirium tremens*. Per qual ragione gli ammalati dominati dall'alcoolismo non sarebbero sensibili all'intossicazione uremica, una volta che tante malattie acute o croniche sono capaci di svegliare questa disposizione del sistema nervoso sempre pronta ad entrare in atto?

Una delle nostre osservazioni dimostra l'influenza dell'alcoolismo accettata da Lasègue. Nel maggior numero dei casi, Lasègue ammette che il delirio uremico sia la manifestazione di una predisposizione nevropatica latente. Dieulafoy crede al contrario che i fenomeni di delirio siano sotto la esclusiva dipendenza del veleno uremico. Affatto recentemente Féré si avvicinò all'idea di Lasègue, insistendo sull'importanza dello stato psichico anteriore. Per molto tempo ancora i pareri saranno disparati. Si sa che anche a proposito di modificazioni del sistema nervoso molto più facilmente dimostrabili, si hanno ancora delle divergenze. Tale è pure lo stato della questione sull'emianestesia saturnina; gli uni la considerano come una emianestesia tossica non avente altra ragione di essere che in una perturbazione del sistema nervoso subordinata all'intossicazione; gli altri, più numerosi, credono che il veleno metta in evidenza uno stato nervoso anteriore, una diatesi nervosa, un temperamento isterico fino allora ignorato.

Fra le più frequenti forme terminali dell'uremia nel corso delle nefriti bisogna collocare le alterazioni della respirazione conosciute sotto il nome di *uremia dispnoica*, di cui si è già del resto parlato a proposito dell'uremia fulminante. Nello stato abituale delle cose la dispnea non produce questi accidenti

(1) Raymond, Sur certains délires simulant la folie survenus dans le cours de néphrites chroniques et paraissant se rattacher à l'urémie; *Arch. méd.*, 1882.

(2) Dieulafoy, De la folie brightique; *Soc. méd. hôp.*, e *Gaz. hebd.*, 1885.

rapidamente mortali e persiste per un certo numero di giorni o di settimane, subendo delle esacerbazioni e dei periodi di tregua più o meno lunghi. La dispnea si presenta sotto due forme principali: l'asma uremico e la respirazione di Cheyne-Stokes. Quest'ultima forma appartiene specialmente agli accidenti dell'uremia lenta. Nell'*asma uremico*, di cui dobbiamo la conoscenza ai lavori di Rapp, di Waldenburg, di Bartels, di Lasègue e di C. Albutt, gli ammalati sono qualche volta svegliati di soprassalto da un accesso d'oppressione che li obbliga a scendere precipitosamente dal loro letto; il viso è pallido, le labbra scolorate, il cuore e le arterie battono con forza (C. Albutt). La dispnea, dice Lasègue, è più comune la notte che di giorno; essa rende intollerabili la posizione nel letto ed il decubito orizzontale. Gli ammalati si lamentano di una compressione toracica impossibile a descriversi; la crisi dura più ore, con delle remissioni che permettono alla respirazione di ristabilirsi a poco a poco.

Bartels avvicina i fenomeni osservati a quelli di un attacco d'asma ordinario. Egli trova all'ascoltazione la stessa respirazione soffiante e prolungata, ma in nessun punto dei rantoli. È quanto si riscontra almeno durante i primi accessi; ma se essi si riproducono, si percepiscono alla fine delle crisi dei numerosi e fini rantoli umidi, che indicano una infiltrazione edematosa, e l'ammalato muore per il progredire dell'edema polmonare. Negli accessi più violenti, si vede formarsi, al momento in cui essi cessano, un'espettorazione spumosa mescolata a sputi sanguinolenti (C. Albutt, Lasègue). Si può supporre che al principio la dispnea sia puramente nervosa, ma che negli ultimi periodi, allorchè sopravviene la stanchezza, ed il polmone affaticato ha perduto tutta la sua elasticità, esso si lascia invadere dai rantoli e dall'edema. Cuffer ammette che l'edema sia d'origine tossica; i globuli rossi poco numerosi e modificati dal veleno, perdono la facoltà di assorbire l'ossigeno; nello stesso tempo le materie escrementizie agiscono sui vasi e determinano negli stessi un restringimento spasmodico (C. Albutt, Potain). Si può pure sostenere a giusta ragione che l'intossicazione uremica agisca sul sistema nervoso bulbo-spinale e determini una contrazione tetanica dei muscoli bronchiali e del diaframma, producendo l'attacco d'asma col fenomeno dello spasmo inspiratorio. Qualunque sia la spiegazione della crisi, allorchè l'economia si sbarazza dei principii tossici in eccesso, la dispnea diminuisce e scompare.

Non è tanto facile, in una esposizione concisa degli attacchi uremici, presentare in un ordine naturale la successione dei sintomi che si osservano. Fino ad ora abbiamo preferito di dare non una completa descrizione, il che sarebbe impossibile, ma un'idea generale delle principali forme, che riveste la malattia osservata direttamente al letto dell'ammalato. È certo che da questo punto di vista la distinzione dell'uremia fulminante nelle quattro varietà, comatosa, convulsiva, delirante e dispnoica, è sufficentemente giustificata dalla osservazione. Si può dire altrettanto degli attacchi di uremia brusca che terminano le nefriti già in corso e che sono identici alle già descritte forme di uremia fulminante, sopravveniente all'insaputa dell'ammalato come primo ed ultimo sintoma dell'attacco uremico. Ma d'altra parte l'uremia nelle sue diverse modalità non è un processo fatalmente mortale e noi sappiamo che tanto se è cominciata senza prodromi, quanto se durante il corso di una nefrite, essa è suscettibile di guarigione. Alla fine delle più gravi nefriti un solo attacco di uremia convulsiva o più attacchi successivi, possono scomparire senza lasciare tracce, nel tempo stesso che le urine riprendono il loro

corso, la loro normale abbondanza, e l'idropisia scompare. Tale è il quadro ordinario dell'uremia scarlatinosa nei bambini. Se la prognosi è grave, non è però disperata, e si può dire che fra le nefriti acute vi è maggior numero di casi d'uremia seguìti da guarigione che non di quelli terminati colla morte. La forma comatosa non ha una prognosi così benigna. Nelle nefriti acute, non sopravviene mai d'un tratto per così dire, ma è sempre preceduta da uno o più attacchi eclamptici ed allora prende un andamento dei più inquietanti. Se non è stata preceduta da convulsioni, sopravviene quasi sempre dopo uno stato di torpore, di apatia fisica e morale, il cui carattere molesto non può passare inosservato.

Durante il corso delle nefriti croniche l'uremia comatosa indica sempre una situazione assai compromessa. Gli accidenti possono certamente qualche volta svanire senza lasciar traccia, sia spontaneamente, sia in seguito ad un intervento opportuno, come per es., il salasso, ma l'ammalato è sempre sotto il pericolo di una ricaduta. Tuttavia vi sono numerose osservazioni in cui accessi convulsivi ed attacchi di coma si dissiparono dopo aver destato i più forti timori.

Queste manifestazioni dell'uremia tanto caratteristiche possono attenuarsi, quando si mostrano spontaneamente durante uno stato di salute fino allora perfetto, o durante il decorso di nefriti nel periodo di remittenza e di compensazione, ed allora rientrano nel quadro dell'uremia cronica.

Questo si può dire anche, e più giustamente, delle forme delirante e dispnoica dell'uremia, eccezionali o rare nella vera uremia acuta, più frequenti al contrario e più variate nella uremia lenta o cronica. Noi avremmo potuto, per restar ligi a questa divisione, riferire all'uremia lenta tutto ciò che le spetta delle forme prolungate e recidivanti del delirio uremico con le sue remittenze sì poco regolari. Non l'abbiamo fatto, per non dividerne lo studio, giacchè in realtà queste forme prolungate sono assai rare e quasi tutto l'intero quadro del delirio uremico appartiene alle forme acute.

È per un motivo contrario invece che abbiamo creduto di dover scindere lo studio della dispnea uremica, studiar cioè nell'uremia fulminante la varietà più grave, nell'uremia acuta la forma asmatica, e riservare per l'uremia lenta o cronica la descrizione del ritmo respiratorio di Cheyne-Stokes, che si osserva ordinariamente negli ultimi periodi delle atrofie renali. Merklen (1) nel suo pregevole studio ha riunito in un solo capitolo le tre varietà di dispnea uremica, e colloca pure alla fine dell'uremia acuta il quadro degli accidenti gastroenterici; ma, come egli stesso confessa, l'uremia gastro-intestinale appartiene a maggior ragione all'uremia lenta e verrà quindi naturalmente studiata con la medesima.

C. — Dell'uremia lenta o cronica.

Abbiamo definito l'uremia, l'insieme degli accidenti che sopravvengono in seguito all'insufficienza renale. Nelle nefriti di lunga durata e nelle progressive ostruzioni del rene che vanno a finire coll'anuria, si vede svilupparsi una serie di sintomi che, col loro aggravarsi, indicano in modo assai preciso lo stato corrispondente della ghiandola renale, e permettono di prevedere il tempo in cui sopravverranno accidenti mortali. Se la vita dell'ammalato non

(1) Merklen, Art. Urémie, *Dict. encyclopédique*.

è immediatamente compromessa, si è perchè la maggior parte di questi accidenti dinotano una parziale eliminazione delle sostanze tossiche e dei materiali escrementizii per vie destinate a supplire la funzione compromessa del rene.

Così, lasciando da parte i fenomeni d'origine nervosa, vedremo apparire tutta una serie di sintomi, dipendenti gli uni da queste eliminazioni supplementarie, gli altri da intossicazioni croniche o a lungo protratte. Se si vogliono rappresentare con due esempi le condizioni patogenetiche dell'uremia lenta, non si ha che a riferirsi per l'uno al quadro clinico del rene gottoso o delle nefriti atrofiche, per l'altro al modo di svilupparsi dell'uremia consecutiva al cancro dell'utero, nella quale i sintomi gastro-intestinali occupano un sì largo posto.

Se la nefrite cronica può seguitare il suo corso senza accidenti di sorta, è più facile che si vedano sopravvenire sintomi che rivelano una insufficiente eliminazione delle materie escrementizie.

Gli ammalati, siano affetti da saturnismo o dalla gotta, sono generalmente pallidi, e soggetti a *frequenti cefalee*, varianti dalla semplice pesantezza del capo alla cefalalgia gravativa accompagnata da spasmi dolorosi che impediscono qualunque sonno. Queste cefalee occupano la fronte od il vertice o l'occipite, qualche volta sono generalizzate. Durante questi periodi gli ammalati perdono l'appetito, qualchevolta vomitano e soffrono ora costipazione, ora diarrea, che preludiano gli accidenti gastro-intestinali. In casi più rari la cefalalgia presenta i caratteri di una emicefalea, che ricorda per la sua sede l'emicrania, comune, ma differisce da questa per il suo ripetersi assai frequente o per la sua tenacità (Bartels, Lancereaux, Labadie-Lagrave). Questi sintomi possono accompagnarsi alle crisi dispnoiche notturne, alle bronchiti congestizie ed edematose descritte da Lasègue sotto il nome di bronchiti albuminuriche, od alternarsi colle stesse.

A questi fenomeni si associano frequentemente i ronzii alle orecchie con sordità più o meno completa (Lasègue), le alterazioni della vista che vanno dall'ambliopia alla cecità. Queste modificazioni della vista sono generalmente fugaci o almeno passeggiere; in qualche minuto o dopo diverse ore scompaiono, ma sono soggette a frequenti recidive fino al momento della comparsa di accidenti più gravi.

Si rileva pure come sintoma frequente un prurito insopportabile (Bartels, Rosenstein, Dieulafoy, Mathieu, Peter), che con varia intensità può mantenersi fino alle ultime fasi della malattia (Bartels). Peter l'ha paragonato a ragione al prurito che provano gli ammalati affetti da ittero cronico. Sono state osservate nevralgie alle estremità con dolori reumatoidi (Christison, Rosenstein); delle iperestesie (Caudrelier); delle placche di analgesia (Ortille); dei crampi e degli spasmi muscolari, indicati da Fournier nella sua tesi.

Dieulafoy ha fatto conoscere il fenomeno del dito morto, caratterizzato da un formicolìo, da sensazioni dolorose con crampi delle dita nel tempo stesso che la estremità delle falangi diventa esangue, pallida, insensibile. Questo stato dura qualche minuto, un quarto d'ora, mezz'ora, e ritorna ad accessi.

Nella nefrite atrofica compaiono anche gli accidenti gastro-intestinali, più frequenti ancora nell'uremia consecutiva al cancro dell'utero. Questi fenomeni sono tanto più degni di nota negli ammalati affetti da nefrite cronica, in quanto che in essi l'appetito si conserva per più anni. Perciò, quando alle alterazioni della vista ed ai dolori di testa vengono ad aggiungersi in questi delle alterazioni gastriche, si può esser certi che la salute è assai compromessa. Ciò che rende interessanti questi accidenti, si è che essi possono costituire una forma

gastro-intestinale di uremia e persistere per lunghi mesi. Al principio l'ammalato perde l'appetito, rifiuta gli alimenti, li prende con disgusto, poi sopravvengono i vomiti, delle materie alimentari dapprima, come nell'indigestione semplice, ma ben presto essi si ripetono, diventano biliosi ed incessanti. Le nausee sono continue, ogni alimento ingerito è mal sopportato ed immediatamente rigettato. I vomiti si ripetono anche quando lo stomaco è vuoto, al mattino allo svegliarsi, e sono talvolta abbondantissimi. Non vi ha nulla di più penoso della situazione di questi ammalati, che non possono arrivare ad alimentarsi e che provano al tempo stesso un vivo desiderio, ed un disgusto profondo per ogni alimento solido o liquido. Le materie vomitate hanno talvolta un penetrante odore ammoniacale (Bartels); esse irritano l'esofago e la lingua, che è arrossata, dolente e diventa secca allorquando la situazione va aggravandosi. Questi vomiti contengono spesso una notevole quantità d'urea e l'odore ammoniacale, che da essi si svolge, proviene dalla decomposizione dell'urea in presenza dei diversi fermenti, che essa trova nel tubo digerente.

La diarrea non è un sintoma costante della forma gastro-intestinale, può accompagnare i vomiti, ma il più delle volte, quando le scariche sono assai frequenti, i vomiti sono meno abbondanti e più rari.

Treitz distingue due forme principali di uremia intestinale. Nei casi più numerosi le scariche sono incessanti, liquide e fetide; è questa una *diarrea sierosa* che egli attribuisce ad una vera idrorrea dell'intestino. Il liquido così formato sarebbe fortemente carico di carbonato d'ammonio. È questo stesso liquido che, per la sua prolungata azione irritante, determinerebbe ulcerazioni dell'intestino crasso, e produrrebbe quindi la seconda forma di diarrea uremica, la *diarrea dissenterica* (Merklen).

Allorchè i sintomi delle nefriti croniche e delle ostruzioni renali progressive giungono a questo punto di gravità, non tardano a comparire le alterazioni intellettuali. Spesso le ammalate affette da uremia per cancro uterino sono semi-sonnolente, stanno nascoste sotto le coperte in uno stato di torpore dal quale si tolgono con molta difficoltà. Rispondono in modo inintelligibile alle interrogazioni che vengon loro fatte, o presentano un delirio tranquillo e pronunciano frasi incoerenti. Questo stato, che può fino ad un certo punto migliorare, conduce dopo una serie di ricadute l'ammalata al coma terminale, e la morte arriva naturalmente senza scosse, oppure il coma è interrotto da uno o due attacchi convulsivi, talmente deboli, che possono passare inosservati.

Nelle forme lente dell'uremia, conseguenza inevitabile delle atrofie renali, gli ammalati per il ripetersi dei vomiti e della diarrea arrivano ad un estremo grado di emaciazione, o presentano al contrario un edema molto marcato che dissimula in parte la loro magrezza. Questo stato coincide colla diminuzione delle urine, se non v'è anuria completa. Gli uremici sono coricati nel loro letto nella più completa prostrazione, incapaci di fare qualunque movimento. Completamente estranei al mondo esterno, presentano il più delle volte una miosi assai pronunciata e la respirazione detta di Cheyne-Stokes preannunzia il periodo agonico.

Questo tipo di respirazione non si osserva che nella sclerosi renale (Cuffer), precede d'assai poco gli accidenti ultimi ed è spesso il precursore del coma (Rendu). Tuttavia Cuffer l'ha osservato anche all'infuori di ogni periodo di coma (Merklen).

Nella sua forma più pura si vedono i movimenti respiratorii, dapprima lenti e regolari, accelerarsi a poco a poco, diventar precipitosi, penosi ed

ansiosi: poi ripassano per fasi inverse, vanno insensibilmente rallentandosi fino a mancare, comincia allora un periodo durante il quale la respirazione è completamente sospesa. Succede tosto alla prima una nuova serie di respirazioni, da principio lente poi precipitose, seguìta essa stessa da una nuova pausa e così di seguito. Questa successione di respirazioni rumorose e disordinate e di intervalli di apnea può continuare senza interruzione fino alla morte. Generalmente la respirazione di Cheyne-Stokes decorre parallela ai fenomeni comatosi. Si notò spesso la rotazione della testa a destra od a sinistra, la deviazione dei globi oculari al principio dell'apnea, si osservarono modificazioni da parte delle pupille, che si contraggono nella pausa e si dilatano al momento della ripresa respiratoria (Merklen).

Noi abbiamo assistito allo svolgersi di un tipo di respiro di Cheyne-Stokes assai rimarchevole per meritare che se ne faccia qui un breve cenno: la durata di ciascuna rivoluzione era esattamente di un minuto, con uno o due secondi di approssimazione. La fase respiratoria ascendente, la discendente e l'apnea si dividevano questo periodo in tre parti sensibilmente eguali. Alla fine di ciascuna pausa la fase ascendente susseguente era annunciata da un movimento di deglutizione. Si vedeva l'ammalato, che a questo punto sembrava non dar più alcun segno di vita, aprire leggermente la bocca, allora il movimento di deglutizione si produceva energico, giudicando dalla discesa della laringe, e la serie delle respirazioni lente e calme dapprima, poi precipitose e rumorose, ricominciava il ciclo interrotto.

Se ve ne fosse bisogno, dopo tutte le ragioni che ne sono state date, questo inizio di ciascuna rivoluzione dispnoica, con un movimento di deglutizione, che ne indica l'incominciarsi, basterebbe per dimostrare che il tipo respiratorio di Cheyne-Stokes è veramente sotto la dipendenza di una alterazione funzionale del bulbo. È impossibile attualmente dire di più; non è indispensabile, perchè si produca questo fenomeno, che i vasi sieno ateromatosi (Saloz), o che vi abbia uno spasmo delle arterie del bulbo. Questa modificazione della respirazione si osserva infatti, non solamente nell'uremia, ma qualche volta anche nella meningite tubercolare e nei tumori cerebrali. È adunque possibile che la tossiemia renale agisca direttamente sul bulbo per produrre questo fenomeno, senza che le arterie siano perciò affette.

Nelle ultime fasi dell'uremia cronica, terminata nel coma con respiro di Cheyne-Stokes, si osserva di regola un *abbassamento notevole della temperatura.* Secondo Bourneville, l'uremia, qualunque sia la sua forma, dà luogo ad un abbassamento progressivo e considerevole della temperatura centrale. Questo abbassamento si manifesta sempre più mano mano che l'ammalato s'avvicina all'esito finale. Fino alla comparsa della Memoria di Bourneville, non esistevano che osservazioni isolate di Kien, Roberts, Billroth, Hutchinson, Thaon. Il termometro può discendere fino a 34°,4, 32° ed anche 30° (Netter). Abbiamo già veduto che la regola posta da Bourneville non si applica che alle uremie convulsive; a più forte ragione si deve fare un posto a parte all'eclampsia puerperale, in cui la temperatura può raggiungere i 41° grado.

L'elevazione della temperatura si osserva anche senza alcun fenomeno convulsivo; in uno dei casi più curiosi dovuto a Moussous (1) il termometro si elevò prima della comparsa delle crisi eclamptiche, ma ben tosto queste sopravvennero, ed il *maximum* termometrico coincise col loro acme. Spesso una complicazione spiega la salita del termometro. Nel caso di Guyot si trattava

(1) Nota ad un caso di uremia con elevazione di temperatura; *France méd.*, 1885.

di una nefrite interstiziale con suppurazione di diverse cisti. Sono stati osservati tuttavia dei casi, in cui l'elevazione della temperatura non poteva essere attribuita che all'uremia per sè stessa; sono questi i casi meno numerosi, e si può sempre domandare se un'affezione intercorrente non sia per caso passata inosservata. Le osservazioni di Dumont, A. Robert, Damaschino, Bouveret, Chantemesse e Tennesson, Richardière e Thérèse confermano quelle di Moussous. Richardière e Thérèse (1), basandosi sulle esperienze di Lépine, suppongono che l'elevazione della temperatura avvenga per la ritenzione nel sangue di una sostanza termogena. Questo veleno allo stato normale esiste nel rene (Lépine) e nelle urine (Binet) (*a*).

Lecorché e Talamon accettano le conclusioni di Mac-Bride; l'ipotermia si osserva quasi sempre nei seguenti casi: 1° nelle affezioni renali consecutive alle malattie delle vie urinarie; 2° nell'uremia delle persone avanzate in età; 3° nell'uremia consecutiva ad una affezione renale assai antica complicata a vomiti, a diarrea e ad emorragia; 4° nell'uremia in rapporto colla cachessia cancerosa con marasma. Si vede insomma, che ogniqualvolta la nutrizione è diminuita od ostacolata, sia per l'età, sia per la lunghezza della malattia, sia per l'influenza rapidamente cachetizzante della stessa, l'ipotermia è certa.

In queste condizioni le flemmasie non elevano sempre la temperatura (Roberts, Bazy). Vulpian già nel 1872 aveva insistito sull'ostacolo portato agli scambi nutritizii dalla ritenzione dei prodotti di disassimilazione. L'osservazione di Debove e Dreyfous parla nello stesso senso. Hutinel, nella sua tesi (2), era giunto a conclusioni analoghe a quelle di Mac-Bride e di Vulpian. Riassumendo, nell'uremia, non tenendo conto degli effetti diretti dell'avvelenamento, in generale tutto concorre a produrre questo abbassamento termico, che ne costituisce i sintomi più spiccati.

È all'uremia lenta che si riferiscono i casi osservati di *uremia articolare*, descritti dapprima da Christison e Jaccoud, e che abbiamo già notato a proposito dei prodromi dell'attacco. Lecorché e Talamon hanno per più di sei mesi osservato una donna affetta da nefrite atrofica con ipertrofia cardiaca, e che, durante questo tempo, presentò tutta la serie di fenomeni uremici per finire col coma dopo due attacchi eclamptici. A più riprese questa donna, nella quale predominavano le alterazioni gastro-intestinali, accusò una tal sensibilità delle diverse articolazioni, ed in particolare delle articolazioni delle ginocchia e delle spalle, che le era impossibile sollevare le braccia o stare in piedi. Noi abbiamo osservato ultimamente un fatto analogo, ma i dolori sembravano specialmente periarticolari, ed i fenomeni dolorosi da parte delle giunture non si riscontrarono che nelle ultime fasi dell'uremia in corso; lo stesso dicasi delle *cristallizzazioni di urea* alla superficie della pelle, notate da Schottin, Drasche, Preitz, Hirschprung. Questi accidenti, secondo Bartels, non sopravverrebbero che qualche giorno, o tutt'al più ventiquattro o quarantotto ore prima della morte. Il fenomeno sembra essere in relazione coi sudori vischiosi che si producono verso la fine della vita; l'urea viene eliminata con quest'ultimo

---

(1) Richardière e Thérèse, L'hyperthermie dans l'urémie; *Revue de Méd.*, 1891.

(*a*) [Io ho osservato in un caso di uremia che le iniezioni sottocutanee di cloruro di sodio, fatte secondo il metodo suggerito da Bozzolo (*Atti del Congresso di Medicina interna*, Roma 1889, pag. 38) erano seguite da aumento di temperatura, il quale non trovava altra spiegazione che nella presenza in circolo di un veleno termogeno, consecutiva alle dette iniezioni. V. pure IV Congresso di Medicina interna, Roma 1891, pagg. 149-150 (S.)].

(2) Hutinel, Des températures basses centrales; Thèse agrég., 1880.

sudore, e quando esso si evapora compare un deposito salino cristallizzato alla superficie della pelle.

È inutile indicar qui gli accidenti multipli ed i vari sintomi che accompagnano lo svolgersi dell'uremia cronica. Essi saranno indicati più avanti a proposito della sintomatologia delle differenti varietà di nefriti. D'altronde la maggior parte di questi accidenti sono stati solo inesattamente dimostrati uremici, e nessun medico sosterrebbe che emorragie diverse, e soprattutto le infiammazioni delle sierose e dell'apparecchio respiratorio, non sono complicazioni senza rapporto immediato coll'avvelenamento.

D. — Dell'uremia per semplice anuria.

Tuttavia le precedenti descrizioni non hanno esaurito i diversi aspetti clinici che presenta l'uremia. A lato dell'uremia dovuta alle nefriti acute e croniche, ed accanto a quella consecutiva alla progressiva obliterazione degli ureteri, si deve dare qualche cenno dell'uremia dovuta ad ostruzione di questi stessi condotti, od uremia per semplice anuria. Questa ostruzione equivale ad una vera legatura degli ureteri e rappresenta nell'uomo ciò che sperimentalmente si ottiene negli animali. Questo studio ci servirà per discutere le principali teorie che sono state emesse intorno alla patogenesi dell'uremia.

Ordinariamente la soppressione dell'urina è provocata dall'occlusione di un solo uretere, allorchè, da un tempo più o meno lungo, il rene del lato opposto ha cessato di funzionare, ovvero, ciò che torna lo stesso, quando non esiste che un solo rene (Merklen) (1). Gli accidenti non cominciano al momento stesso in cui il calcolo si è incastrato nell'uretere, gli ammalati non accusano alcun malessere, e solo eccezionalmente si assiste allo svolgersi progressivo di un tumore doloroso che occupa l'ipocondrio e la fossa iliaca. L'unico sintoma che si osserva dapprima è la totale soppressione dell'urina. L'ammalato ne prova una certa inquietudine, benchè quasi sempre il bisogno d'urinare sia cessato o completamente soppresso. Questo principio è quasi sempre attribuito ad una ritenzione d'urina, ma il cateterismo generalmente non ristabilisce nulla. L'anuria può durare più giorni senza provocare accidenti; si può tuttavia osservare qualche alterazione nella digestione, ed un po' di malessere. Al quarto o quinto giorno gli ammalati possono lamentarsi di rutti e di nausee; la loro lingua è bianca, spessa, essi soffrono di costipazione e di un po' di meteorismo, di guisa che le funzioni digerenti sembrano le prime alterate dall'anuria. Spesso, dice Merklen, essi continuano a stare in piedi, a passeggiare, ma provano come una stanchezza generale. Il loro sonno è frequentemente interrotto; qualche volta è completamente soppresso fin da questa prima fase dell'anuria. Ma sono questi dei sintomi leggieri che possono passare inosservati, quando ha luogo la guarigione.

Gli accidenti veramente seri compaiono il settimo o l'ottavo giorno, nel caso, ben inteso, in cui l'anuria è assoluta. Questo primo periodo o *periodo di tolleranza* dura adunque in media da sette ad otto giorni, ma può essere molto più lungo, di venti giorni (J. Russell); di ventidue giorni (Paget); di venticinque (Rayer); di trentasette (Weber). Ma allora, o corte remissioni con poliuria vengono a ritardare di molto la comparsa dei fenomeni uremici (Paget, Weber); o anche per particolari condizioni, gli ammalati sono al tempo stesso

(1) V. Merklen, Étude sur l'anurie; Thèse de Paris, 1881.

affetti da idronefrosi, ed il serbatoio supplementare, costituito dal bacinetto e dai calici dilatati, può, come ha osservato Rayer, contenere fino a quattro litri di liquido. Ora, per imperfetta che sia quest'urina, l'eliminazione dei principii estrattivi che essa contiene può essere sufficiente per ritardare gli accidenti uremici. Ma questi sono fatti eccezionali; sotto l'influenza della rapida elevazione di pressione nell'uretere (Hermann), la filtrazione dell'urina è ordinariamente sospesa (Roberts, Merklen). Essendo soppressa l'urina, non vi è distensione nè del bacinetto nè dell'uretere, e, malgrado questa vera anuria, l'uremia non si manifesta che tardi. In un caso osservato da Tennesson (1), essa non comparve che al decimo giorno.

Nel secondo periodo detto uremico è stata osservata una dificoltà nella respirazione con senso di sbarra all'epigastrio, ma senza alterazione del ritmo respiratorio; si notarono inoltre ripetute epistassi ed anche anasarca. Roberts insiste sulla mancanza di edema nell'anuria calcolosa, Tennesson lo nota a titolo di complicazione. Nella statistica di Merklen, questo autore rilevò sette casi, in cui è stato notato un tale accidente. Qualche volta si tratta di un semplice edema delle gambe, limitato ai malleoli, altre volte vi ha vero anasarca con ascite. Il momento in cui compare l'edema, varia, talvolta compare nei primi giorni, tal'altra nell'ultimo periodo. L'idropisia, generale da principio, può diminuire e sparire verso la fine della malattia.

Certi ammalati al principio dell'anuria calcolosa hanno delle traspirazioni assai abbondanti, le quali ordinariamente diminuiscono e mancano negli ultimi giorni. La sialorrea notata da Weber non si riscontra quasi mai. Il più importante degli accidenti di eliminazione è certamente il vomito. L'ammalato mangia e beve fino ad un periodo assai avanzato della malattia, ma a poco a poco il suo stomaco diventa intollerante e sopravvengono i vomiti. Ordinariamente poco copiosi questi vomiti hanno ciò nullameno un valore pronostico incontestabile; essi precedono immediatamente ed accompagnano i fenomeni nervosi uremici terminali. Da parte dell'intestino i due accidenti più frequenti sono una costipazione difficile a vincersi, ed un meteorismo assai pronunciato, di cui gli ammalati si lagnano incessantemente.

Vi sono due segni che, secondo Roberts, appartengono propriamente a questa forma di avvelenamento uremico, cioè il *restringimento della pupilla* e i *sussulti muscolari*. Quest'ultimo sintoma è per lui il segno certo dell'uremia conclamata. Nell'ammalato depresso, la lingua diventa secca e nera come quella di un tifoso, la sete viva non può essere soddisfatta, la più piccola ingestione di liquido determina eruttazioni e vomiti. Spesso anche il paziente è tormentato da un singhiozzo continuo. La morte sovente non è preceduta da alcuna alterazione intellettuale e sopravviene senza convulsioni e senza coma. Ma spesso anche l'intelligenza è diminuita o piuttosto obnubilata; l'ammalato si trova in una specie di ebetudine o di dormiveglia, nel quale ricade quando si cessa d'interrogarlo. Durante i periodi di assopimento può presentare delirio od allucinazioni; la faccia è ansiosa e stralunata, il forte restringimento delle pupille dà al viso quell'aspetto strano che è proprio degli stati meningitici e di certi avvelenamenti. D'altra parte le estremità sono agitate da continui sussulti, da piccole scosse convulsive, che mostrano il grave colpo portato al sistema nervoso centrale. Gli arti sono come intorpiditi, e qualchevolta sede di stiramenti e di crampi; il movimento può esservi abolito di guisa che l'arto sembra paralizzato. Il polso, lento e pieno nel primo periodo, diventa debole

(1) Tennesson, Note sur l'anurie calculeuse; *Soc. méd. des hôp*, 1879.

ed irregolare; la temperatura centrale s'abbassa (Tennesson); si osservò una T di 36°,6 all'undecimo giorno, e di 36°,4 il quindicesimo ed ultimo giorno di malattia. Roberts il decimo giorno trovava una temperatura di 36°,3. La respirazione qualchevolta diventa assai irregolare, lenta e sospirosa nelle ultime ore, l'ammalato talvolta sembra soccombere ad una vera asfissia per paralisi dei muscoli respiratorii. La morte sopravviene in generale al decimo od undecimo giorno della malattia, due o tre giorni dopo la comparsa dei fenomeni uremici.

II.

ANATOMIA PATOLOGICA E PATOGENESI

Fra le lesioni che si osservano all'autopsia degli ammalati morti in pieno periodo d'uremia, non ve n'è alcuna che per così dire le sia propria e che spieghi in modo soddisfacente l'insieme degli accidenti osservati. Si deve fare eccezione per qualche alterazione del sistema nervoso e dell'apparecchio della digestione.

In certi casi d'uremia complicata con paralisi, è stato notato l'*edema cerebrale*. Per Raymond, è questa la sola lesione che abbia qualche valore. È spesso associato ad un po' d'idropisia dei ventricoli, costituendo così l'apoplessia sierosa di Anciens colla sua solita serie di lesioni. Nelle osservazioni che abbiamo precedentemente riferito, le paralisi erano state attribuite ad edemi circoscritti o predominanti in certe regioni del cervello (Leichtenstern, Tennesson e Chantemesse). Ma ordinariamente l'edema è esteso a tutta la sostanza cerebrale, è diffuso, e le meningi stesse sono imbevute di sierosità. Questa infiltrazione è stata osservata tanto nell'uremia comatosa quanto nell'uremia convulsiva; perciò Traube e Rosenstein hanno basato su queste lesioni la loro teoria meccanica dell'uremia. Tuttavia è più frequente trovare, dopo gli accessi convulsivi, *congestione* nelle meningi e nel cervello (Frerichs, L. Monod). Queste alterazioni, al pari delle ecchimosi sotto-aracnoidee, sono considerate piuttosto come effetto dell'eclampsia, che come causa.

Quanto alle *lesioni intestinali*, esse sono quelle che Treitz ha descritto nel 1859. Bright, Malmsten, Gregory, Christison, Christenson, Rayer ne avevano fatto parola, di poi Martin Solon e Luton, quest'ultimo quasi al tempo stesso di Treitz, avevano pubblicato dei fatti analoghi. Lo stomaco è semplicemente congesto e finamente vascolarizzato, raramente rammollito od ulcerato. Nell'intestino Treitz ha descritto tre gradi di lesioni: nel primo, *blenorrea cronica*, la mucosa è scolorata e ricoperta di mucosità vischiose ed aderenti; nel secondo si tratta di catarro cronico con iperemia; nel terzo, *idrorrea*, la mucosa intestinale è come lavata, inspessita ed edematosa. L'intestino contiene un liquido giallo o verdastro di reazione alcalina con un forte odore ammoniacale; è questo il liquido a cui Treitz attribuisce le ulcerazioni. Esse susseguono ad escare paragonabili a quelle che si produrrebbero con una energica cauterizzazione. La loro sede ordinaria è la parte inferiore dell'intestino crasso, qualche volta ne è pure presa l'ultima porzione dell'ileo. La perforazione e nei casi mortali la gangrena sono una delle terminazioni possibili; nei casi di guarigione le ulceri si detergono, i loro margini, dapprima congesti, impallidiscono, ed al loro posto si forma una cicatrice ardesiaca. Il restringimento dell'intestino, di cui parla Bartels, è una delle più rare complicazioni.

Essendo manifestamente l'uremia il risultato di un'intossicazione, si poteva sperare di trovare nel sangue la causa del male, od almeno la prova di una

profonda modificazione tale da illuminarci sulla patogenesi degli accidenti osservati durante la vita; tuttavia non abbiamo su questo soggetto che nozioni molto imperfette.

Rayer aveva notato che il sangue era meno rosso, Frerichs ne fa osservare il suo color violetto, tutti due hanno veduto che dopo il salasso la coagulazione si fa male. Bartels aveva constatato una diminuzione della densità del siero in rapporto con l'idremia considerata allora come assai importante.

Le ricerche chimiche sono state fatte specialmente sull'urea. Anche tenendo conto della sua quantità nel sangue allo stato normale da 0,010 a 0,014 per 100, e tenendo pur conto del fatto che sotto l'influenza dell'alimentazione e durante il periodo della digestione essa può triplicarsi (Picard) o quadruplicarsi (Quinquaud, Gréhant), non è per questo men vero che le analisi hanno dato risultati assai soddisfacenti. Picard su 11 casi ha trovato una proporzione di urea che variava da 0,128 a 0,15; Debove e Dreyfous al ventesimo giorno di una anuria dànno l'enorme cifra di 4 grammi di urea ogni litro di sangue. È vero che Quinquaud, per la stessa quantità di sangue, ha dosato il giorno della morte gr. 4,755 di urea.

L'urea è stata trovata nelle materie vomitate (Juventus), nelle espettorazioni degli uremici o nella loro saliva. In questo liquido, Fleischer ha trovato una proporzione che variava da 0,30 a 0,40 per giorno. Debove e Dreyfous, dopo un'iniezione di pilocarpina, ottennero 400 grammi di saliva che conteneva 2 grammi di urea, ossia 5 grammi per 1000. Queste osservazioni sarebbero istruttive se dessero per mezzo dell'urea una scala esatta della proporzione delle altre sostanze ritenute nel sangue, ma non si possono utilizzare sotto questo speciale punto di vista. Dapprima, in certi casi d'uremia, la proporzione può essere normale o piccolissima, e ciò che è vero per l'urea, può non essere esatto per le altre sostanze escrementizie, che possiedono una considerevole potenza tossica. D'altra parte l'innocuità dell'urea è perfettamente stabilita.

Malgrado numerose ricerche, non si sa nulla di preciso intorno al carbonato d'ammoniaca, di cui il sangue contiene traccie allo stato normale (Picard, Cl. Bernard). Spiegelberg, Oppolzer, Litzmann e Braun l'hanno trovato in eccesso, Bartels non ha ottenuto che risultati negativi. Quanto alle sostanze estrattive prese in massa, Schottin, Hoppe-Seyler e Chalvet ne hanno notato il loro aumento.

Infine Cuffer crede di avere stabilito che nel male di Bright, i globuli rossi sono molto diminuiti, e specialmente che, diventati resistenti ed inerti, non si lasciano più penetrare dall'ossigeno. Queste alterazioni dei globuli sarebbero consecutive alla ritenzione nel sangue della creatina e del carbonato d'ammoniaca. Le stesse alterazioni dei globuli vennero attribuite di poi ai sali di potassa (Feltz e Ritter). È certo però che il siero nell'uremia acquista una potenza tossica notevole.

Patogenesi. — Scorrendo le teorie che vennero proposte per ispiegare le diverse modalità dell'uremia, ciò che colpisce fin da principio, è l'ostinazione colla quale si è per sì lungo tempo cercata nel sangue una sostanza tossica, capace di produrre *da sola* l'insieme dei fenomeni osservati. Tuttavia la clinica dimostrava che l'avvelenamento era complesso, e che, tra le sostanze ritenute, parecchie potevano rivendicare una parte nella successione degli accidenti che precedono la morte. Prima degli importanti lavori di Feltz e Ritter, di Bouchard, Schottin è il solo che abbia considerato i molteplici lati del problema da risolvere. Lecorché e Talamon hanno molto giustamente fatto

notare che la teoria di Schottin era generale, e che non si riassumeva, come venne ripetuto, nella creatinemia. Basterà notare le più importanti di queste dottrine, avendo le teorie secondarie di Bence Jones, di Thudicum, ecc. perduto ogni credito.

1° Teoria di Traube.

La più semplice di tutte è la teoria dell'*edema cerebrale*, sostenuta dapprima da Owen Rees, sviluppata poi da Traube. È questa una teoria veramente meccanica: pei suddetti due autori, l'idremia favorisce le idropisie; l'ipertrofia del ventricolo sinistro, sempre costante per Traube, eleva la pressione nelle arterie e dà origine ai trasudati. Il cervello non isfugge a questa innondazione sierosa, e, secondo che l'edema occupa le circonvoluzioni o la protuberanza, si osserva il coma o le convulsioni. I due sintomi sono associati quando la lesione è ripartita sul cervello e sul bulbo. Sotto la doppia azione dell'effusione sierosa e dell'innalzamento della tensione arteriosa, i vasi cerebrali e bulbari sono compressi, donde l'anemia consecutiva delle regioni affette e la comparsa degli accidenti. È quasi inutile ricordare che le autopsie non sono punto conformi a questo modo di vedere. L'edema cerebrale, per confessione di Frerichs, spesso manca, od è appena manifesto, a più forte ragione non compare affatto l'idropisia dei ventricoli. D'altra parte, dal punto di vista fisiologico, la teoria di Traube è inesatta; le condizioni dell'idropisia sono differenti; affinchè si producano delle idropisie, la tensione arteriosa deve essere non esagerata, ma diminuita. Le esperienze istituite per verificare le asserzioni di Traube sono rimaste senza risultato; ad esse si possono fare le più gravi obbiezioni, tanto per quanto riguarda il processo operatorio quanto pei risultati contradditorii ottenuti. Rommelaere, Feltz e Ritter specialmente, con ricerche ben condotte, hanno confutato i lavori di P. Munck e mostrato che nei cani si poteva iniettare dell'acqua distillata fino ad un quindicesimo del peso dell'animale, senza provocare altri accidenti all'infuori della poliuria, d'una leggera albuminuria e della presenza nelle urine della materia colorante della bile. Quando si aumenta l'iniezione, si determinano alterazioni del sangue che gli autori avrebbero evitato, se invece d'usare l'acqua distillata, si fossero serviti di un siero artificiale. Bisogna che l'iniezione sia rapida ed abbondante, e corrisponda al quinto del peso dell'animale, perchè avvenga immediatamente la morte. In ogni caso, in queste esperienze, non è mai stato osservato l'edema cerebrale e non si riscontrarono neppure dei sintomi simili a quelli dell'uremia.

Non bisognerà negare, malgrado questo, la possibilità di un edema cerebrale circoscritto o anche generalizzato, giacchè è stato osservato nell'uremia scarlatinosa. In queste condizioni l'ammalato presenta delle idropisie multiple, l'infiltrazione delle meningi non è che un epifenomeno.

Ma siccome a misura che si sviluppa l'edema cerebrale, vi è quasi assoluta soppressione delle urine, così è sempre permesso d'esitare intorno alla vera causa di questi accidenti e si può con tutta probabilità invocare la sola azione dell'avvelenamento uremico. Dobbiamo infatti far notare che le meningi e la polpa cerebrale sono spesso infiltrate da sierosità in diverse affezioni, in cui questa lesione è certamente secondaria ed accessoria, particolarmente nel delirio alcoolico. Per ispiegare la produzione dell'attacco ed il periodo comatoso terminale, sembra sufficiente il solo inquinamento degli elementi nervosi da parte dei veleni che circolano nel sangue.

2° Teoria dell'uremia propriamente detta (Wilson).

Enumerando le alterazioni del sangue che erano state osservate nel corso dell'uremia, abbiamo detto che si era a più riprese osservata coll'analisi chimica una considerevole proporzione d'urea. Era adunque assai logico attribuire a questa sostanza un posto importante nella produzione delle alterazioni uremiche. Preceduti da Bostock e Christison, che avevano constatato la presenza dell'urea nel sangue degli ammalati, Prévost e Dumas, fin dal 1821, confermarono i risultati dei primi coll'esame del siero degli animali dopo la estirpazione del rene. Wilson (1833) fa di quest'alterazione la sola causa dei fenomeni nervosi. Egli sembrava nel vero, poichè l'urea fu di poi ritrovata nelle diverse effusioni man mano che diminuiva nell'urina. Ma ulteriori osservazioni dimostrarono ben presto che l'urea poteva qualche volta mancare nelle forme più gravi di uremia, od almeno essere in quantità normale (Wurtz e Berthelot) ed inversamente che l'urea poteva trovarsi nel sangue in quantità considerevole, mentre mancavano affatto le alterazioni nervose (Owen Rees, Frerichs).

Gli esperimenti hanno dato l'ultimo crollo a questa teoria. Dopo i risultati negativi di Cl. Bernard, Feltz e Ritter, Cuffer, Richet, Moutard-Martin, Snyers di Liegi, le esperienze di Fleischer di Wiesbaden (1885) hanno dimostrato che in dose considerevole l'urea non poteva essere considerata come un veleno. Alla dose di 200 grammi nello stomaco, di 80 a 90 grammi per iniezione intravenosa, di 100 grammi nella cavità peritoneale, essa ha costantemente provocato una forte diuresi senza alterazione apprezzabile. Le esperienze di Gréhant e Quinquaud (iniezione nelle vene) dimostrano solamente che a dose assai elevata l'urea determina un abbassamento della temperatura ed un rallentamento del movimento nutritivo, diminuendo le ossidazioni e diminuendo la quantità di acido carbonico esalata. Bouchard è arrivato a conclusioni analoghe; per uccidere gli animali, bisogna iniettare dieci volte più di urea di quella che si trovi negli uremici, l'urea non agisce che a dose massiva, impedendo la nutrizione. Anche a forte dose, come conclude Fleischer, essa è un potente diuretico.

[Il concetto che l'urea, ritenuta nell'organismo, possa provocare albuminuria, nefrite ed infine anche i sintomi nervosi dell'uremia, venne in questi ultimi anni ripreso a studiare sperimentalmente da Mya e Vandoni (V. Mya e Vandoni, Contributo all'albuminuria e nefrite sperimentali, Torino 1893), ed ecco le parole, colle quali il primo autore finisce un suo secondo lavoro (Considerazioni sul concetto clinico dell'uremia, Torino 1886), parole che riporta da un altro lavoro antecedente (Mya e Vandoni, Ulteriori osservazioni intorno all'azione dell'urea sull'organismo animale, Torino 1884): " L'urea e gli altri componenti normali dell'urina circolanti in eccesso nel sangue di un nefritico per diminuita eliminazione favoriscono dapprima l'albuminuria, perchè nel rene, loro principale emuntorio, essi si accumulano dapprima, più tardi gli edemi, perchè in seguito essi aumentano altresì negli altri distretti vascolari. Da ultimo, crescendo l'accumulamento, diminuite le vie di eliminazione, la quantità di questi materiali raggiunge quell'alto grado, col quale essi possono sprigionare i terribili effetti sul sistema nervoso „. Questa teoria, come quella che è meno esclusiva della teoria di Wilson, ha certo maggior probabilità di essere nel vero, tanto più che il Mya non dimentica di accennare anche ai materiali, che si eliminano normalmente pei vari emuntori, non ancora ben

noti, studiati in parte da Bouchard, di cui alcuni apparterrebbero al gruppo degli alcaloidi, e che dovrebbero avere importanza nella patogenesi dei sintomi nervosi dell'uremia, nei casi nei quali si arresti la loro eliminazione, o ne sia aumentata la produzione. — Finora però nè le ricerche di Mya, nè quelle degli altri autori hanno sull'argomento detto l'ultima parola, perchè ogni autore ha il difetto di esagerare troppo la portata delle sue osservazioni e dei suoi esperimenti e di generalizzare troppo audacemente i risultati ottenuti dalle proprie esperienze. Un lavoro di sintesi sull'argomento è ancora da desiderare, appunto perchè il lavoro analitico non è ancora del tutto compiuto (S.)].

3° Teoria di Frerichs. — Ammonemia.

Questa teoria deriva dalla precedente. L'urea per Frerichs non ha delle proprietà nocive per sè stessa, essa non diventa pericolosa che quando, per l'azione di un particolare fermento, si trasforma nel sangue in carbonato d'ammoniaca. Le esperienze di Spiegelberg, Heidenhain, Petroff sembrerebbero favorevoli alla teoria di Frerichs. Ma Cl. Bernard e Picard dimostrarono che il carbonato d'ammoniaca esiste allo stato normale nel sangue; Oppler, Zalesky, Kühne, Strauch, Rosenstein stabilirono che nel sangue degli uremici le quantità di carbonato d'ammoniaca erano minime. Ora, dopo le osservazioni di Cl. Bernard, si sa che il carbonato d'ammoniaca non è tossico che a dosi assai elevate. Feltz e Ritter credono che tali dosi non possano mai prodursi nel sangue. Rommelaere e Bartels impugnano l'influenza dannosa del carbonato d'ammoniaca e specialmente la sua azione patogenetica nel produrre l'uremia.

Tuttavia, in Francia, Cuffer dice di aver ottenuto dei sintomi gravi e la respirazione di Cheyne-Stokes coll'iniezione di carbonato d'ammoniaca. Demjankow di San Pietroburgo pretende, contrariamente a Feltz e Ritter, di aver osservato degli accidenti analoghi a quelli dell'uremia colla simultanea iniezione nel sangue di urea e di un fermento capace di trasformarla. Questo fermento è il micrococco dell'urea di Van Tieghem. Ma tale fermento non è mai stato isolato nel sangue, quindi la teoria di Frerichs non riposa su nessuna base seria.

Quanto all'espirazione ammoniacale essa non si potrebbe porre in dubbio in un gran numero di circostanze, ma non ha più al giorno d'oggi alcun valore, una volta che si è stabilito che l'urea s'elimina coi vomiti o colla saliva e che può essere decomposta nelle prime porzioni del tubo digerente per opera del fermento di Pasteur e di Van Tieghem, o di altri microbii riduttori.

4° Teoria di Treitz.

Appoggiandosi al fatto della decomposizione dell'urea nello stomaco e nell'intestino per opera dei diversi fermenti contenuti nel tubo digerente, Treitz ha sostenuto che vi era assorbimento del carbonato d'ammoniaca così prodotto, specialmente a cominciare dal momento in cui eransi formate le lesioni intestinali. L'eliminazione dell'urea è incontestabile, la sua trasformazione ammoniacale nella bocca, nello stomaco e nell'intestino è pure ammessa dagli autori, ma è problematico l'assorbimento del carbonato d'ammoniaca. La critica fatta alla teoria di Frerichs è applicabile a quella di Treitz; di più il passaggio nel sangue di una certa quantità di sale ammoniaco non implica per nulla che esso vi si trovi in dose tossica.

5° Teoria di Schottin, Voit, Chalvet.

La teoria di Schottin, detta della *creatinemia*, si fonda non solamente sul fatto della ritenzione nel sangue dei prodotti che allo stato normale devono essere eliminati dal rene, in particolar modo delle materie estrattive, ma anche sulle profonde modificazioni nutritive che si hanno negli organi per le incomplete combustioni organiche. Questo sarebbe, per lo Schottin, il punto di partenza dei fenomeni osservati. Nell'uremia, egli dice, l'alcalinità del sangue necessaria all'ossidazione completa delle sostanze azotate è notevolmente inferiore all'alcalinità normale. Perciò dei prodotti di imperfetta ossidazione, la creatina, la creatinina, la leucina, la tirosina, e tutta la serie delle materie estrattive si accumulano nei tessuti mentre sono rallentati i fenomeni d'assimilazione e soprattutto di esosmosi. L'accumulo va continuamente aumentando, il rene non può bastare all'eliminazione delle sostanze ritenute negli organi da questa alterazione degli atti nutritizii, e l'uremia ne è la conseguenza. Quindi per lo Schottin, come per Oppler e Perls, i fenomeni uremici non dipendono da una semplice intossicazione per i prodotti non eliminati, ma da un'intima modificazione dei tessuti che accompagna o precede l'uremia. L'arresto di ogni atto nutritizio e la soppressione di ogni scambio è anche per Voit il fenomeno primordiale della serie dei sintomi che abbiamo constatato nell'uremia. Per Oppler e Perls come pure per lo Schottin gli accidenti nervosi dell'uremia non sono l'effetto dell'azione tossica di uno degli elementi dell'urina ritenuto nel sangue, od il risultato di una decomposizione, come quella dell'urea in carbonato d'ammoniaca, ma la conseguenza di un'alterazione chimica della sostanza nervosa. Non si può rimproverare la teoria di Schottin di essere esclusiva; essa pare inattaccabile nell'enunciato delle sue principali proposizioni, ma l'autore, come si riconoscerà in seguito, non ha tenuto sufficientemente conto della lesione renale. È possibile, per dirla in una parola, che l'avvelenamento uremico sia il risultato di un difetto nella esosmosi almeno tanto quanto è possibile il fatto di un assorbimento di prodotti versati nel sangue e non eliminati dalle urine, ma il punto di partenza di questo arresto degli scambii è sempre l'insufficienza renale (*a*).

6° Teoria di Feltz e Ritter.

Feltz e Ritter, nella loro importante Memoria, hanno dimostrato che una qualunque delle sostanze estrattive può essere iniettata nel sangue a dosi considerevoli senza determinare da parte del tubo digerente, o dei centri nervosi delle alterazioni apprezzabili. Essi hanno ripetuto questi tentativi per l'urea, per l'acido urico, per gli urati, per l'acido ippurico, per gli ippurati, per la creatina, pei sali di creatinina, per la leucina, la tirosina, la guanina, la xantina, l'ipoxantina, la taurina. Si può iniettare una qualunque di queste sostanze *alla dose che rappresenta la quantità eliminata dall'urina per tre giorni conse-*

(*a*) [Come si vede questa teoria è ancora più larga di quella sopra accennata di Mya e Vandoni, alla quale è molto affine; e cerca di spiegare i fenomeni uremici partendo dalle stesse lesioni del ricambio che avvengono nel morbo di Bright; e quella di Mya è però meno attaccabile perchè non perde di vista la lesione renale (S.)].

cutivi, senza che si abbia accidente alcuno; l'antecedente legatura degli ureteri negli animali in esperienza non modifica per nulla lo svolgersi dei sintomi uremici. L'iniezione di tutte queste sostanze in blocco dà il medesimo risultato. Ma, d'altra parte, ripetendo le esperienze di Vauquelin e Ségalas (1822), coll'iniettare in un cane l'urina recente di uomo, Feltz e Ritter conclusero come quelli che l'urina era uno dei più violenti veleni. Contrariamente a Gaspard, Courten e Frerichs, essi stabilirono che la morte non era dovuta all'azione meccanica dell'urina sul sangue, ma bensì alle materie che essa tiene in soluzione.

Per ottenere nel cane la morte rapida, bisogna iniettare tanta urina quanta corrisponde ad un quindicesimo del peso dell'animale; questa quantità d'urina rappresenta presso a poco il volume delle urine secrete dall'animale in tre giorni. Ora, se, seguendo l'esempio di Prevost e Dumas, di Vauquelin e Ségalas, si legano nel cane i vasi del rene per sopprimere la secrezione urinaria, si vedono sopravvenire, qualche ora dopo l'operazione, abbondanti vomiti e scariche numerose, e verso la fine del terzo giorno compaiono le convulsioni ed il coma. Il polso diventa irregolare, piccolo, frequente, la respirazione ineguale, sospirosa e la temperatura va continuamente abbassandosi fino alla morte. Dunque una quantità d'urina equivalente a quella escreta dagli animali in tre giorni, ma iniettata rapidamente nel sangue, basta per produrre prima i vomiti, poi un sensibile abbassamento di temperatura, quindi alterazioni cardiache e respiratorie, ed infine crisi convulsive tetaniformi più o meno violente.

Quindi l'urina totale è tossica, mentre l'insieme delle materie estrattive tutte d'origine organica è inoffensivo. Se al contrario s'introduce nel sangue la quantità totale dei *sali minerali* contenuti nelle urine di tre giorni, si riproducono esattamente gli stessi fenomeni che si osservano colle urine normali recenti, o con urine fortemente concentrate per successive congelazioni. Ora l'analisi dei diversi sali, che entrano nella composizione degli elementi minerali dell'urina, ha mostrato a Feltz e Ritter che i *sali potassici* sono i soli tossici. Se si iniettano questi sali nella proporzione di 20 centigrammi per ogni chilogrammo dell'animale, sciogliendoli prima nell'acqua distillata, si hanno gli stessi accidenti che colle urine recenti.

La soluzione di questi sali nell'acqua è preparata in modo da avere lo stesso grado che nell'urina; la loro tossicità inoltre varia secondo che s'impiega il fosfato, il solfato od il cloruro di potassio. Quest'ultimo sale è il più attivo.

In seguito alla legatura degli ureteri, Feltz e Ritter, analizzando il sangue della vena giugulare, nei tre giorni che passano dal principio dell'operazione alla comparsa dei fenomeni uremici manifesti, hanno constatato un aumento dei sali alcalini, ed in particolare un aumento dei sali potassici. Schottin e Voit, come si sa, avevano già presentito l'importanza di questi sali nell'uremia. Per Feltz e Ritter essi agirebbero sia diminuendo il potere d'assorbimento dell'ossigeno, sia più probabilmente fissandosi sugli elementi anatomici nei quali arrestano gli scambi molecolari indispensabili alla loro regolare funzione.

Astachewsky, Bouchard, Rovighi (*a*), D'Espine di Ginevra, hanno confermato questa azione tossica dei sali di potassa; Horbaczewski e Snyers l'hanno contestata. Lecorché e Talamon riferiscono due osservazioni in cui l'eccesso della potassa era manifesto tanto nel sangue preso in massa, quanto nel siero analizzato separatamente. Non si ebbero però convulsioni, ma un coma progressivo.

(*a*) [Rovighi, I sali di potassio nella genesi dell'uremia; *Rivista clinica di Bologna*, 1885 (S.)].

7° Teoria di Bouchard. — Dottrina dei veleni multipli.

Il valore delle precedenti esperienze non si può mettere in dubbio, ma le conclusioni che ne traggono Feltz e Ritter, sembrano troppo assolute. Bouchard con una serie di ricerche molto interessanti, dopo aver controllato i fatti enunciati da Feltz e Ritter e constatato in modo particolare il grado tossico innegabile dei sali potassici, si dichiara partigiano convinto di un avvelenamento complesso, i cui elementi principali si trovano non solamente nella disassimilazione incessante degli elementi anatomici, ma anche nell'alimentazione, nelle putrefazioni intestinali e nella secrezione biliare. 1° L'alimentazione introduce nell'organismo insieme i sali di potassa e delle sostanze organiche, i cui residui nell'intestino diventano preda dei fermenti putridi; 2° la incessante disassimilazione degli elementi anatomici mette in circolazione, oltre le scorie organiche, una notevole proporzione di sali di potassa; 3° la bile deve la sua tossicità energica per la maggior parte alla sua materia colorante e solo accessoriamente ai sali biliari; 4° le putrefazioni intestinali dànno origine a degli alcaloidi e ad una serie di corpi tossici che, eliminati normalmente colle urine, si accumulano e contribuiscono alla produzione dei fenomeni uremici, quando il rene diventa più o meno impermeabile. Tutti questi accidenti s'aggravano ancora più allorchè il fegato è ammalato e non compie più, nell'economia animale, la sua funzione di organo distruttore dei veleni.

La cattiva alimentazione, le eccessive fatiche, le malattie accidentali (pneumonite, erisipela, febbre tifoidea, colèra, malaria) modificano la tossicità dell'urina per mezzo di veleni particolari.

Insomma nei nostri organi e nei nostri tessuti si formano incessantemente dei veleni, che devono essere eliminati dai diversi emuntorii e specialmente dalle urine. Se questa eliminazione viene sospesa, si ha l'uremia. Secondo Bouchard, l'uomo in due giorni e quattro ore fabbricherebbe la quantità di veleno necessaria per avvelenarlo. La quantità di urina, sufficiente per uccidere un chilogrammo di materia vivente, ciò che chiamasi *urotossia*, è all'incirca di 45 centimetri cubi d'urina di un uomo in buono stato di salute. Questa potenza tossica delle urine è però varia: le urine della veglia sono meno tossiche e narcotiche; quelle del sonno e delle prime ore della giornata sono più tossiche e convulsivanti. Vi sono inoltre grandi variazioni, e ciò si capisce, se le urine sono diluite per abbondanti bibite o concentrate per la febbre. Le sostanze tossiche dell'urina normale sono assai numerose. Bouchard ne ha separato sette, compresa l'urea che è diuretica; delle altre sei una sola è di natura inorganica, ed è la potassa, la quale avrebbe proprietà convulsivanti, fatto questo contestato da Lecorché e Talamon. Fra le altre cinque sostanze tossiche, una sarebbe narcotica, una seconda sialogena, una terza produce convulsioni, una quarta agisce sulla pupilla contraendola, e la quinta produce un abbassamento della temperatura. Se si evapora fino a secchezza una data quantità di urina e si sottopone il *residuo secco* all'azione dell'alcool assoluto, poi a quella dell'acqua, si ottengono due soluzioni, di cui la prima (alcoolica) contiene le sostanze che provocano la sonnolenza, il coma, la salivazione; la seconda (acquosa) contiene le materie che determinano la miosi, le convulsioni e l'abbassamento di temperatura. Ma tutti questi corpi sono stati assai incompletamente isolati, ed è impossibile venire ad alcuna conclusione a loro

riguardo (1). Ciò che dà il maggior peso alle esperienze di Bouchard, si è che se, per controprova, si inietta a degli animali dell'urina di ammalati in pieno periodo uremico, questa urina ha perduto la sua tossicità normale, anzi qualche volta è meno tossica dell'acqua distillata (2) e non agisce che per la sua massa. Recenti esperienze di Dieulafoy, ripetute soventi volte di poi, confermano l'innocuità delle urine nefritiche per iniezione intravenosa; manca anche la contrazione pupillare. Questa tossicità è tanto meno elevata quanto più pronunciati sono i fenomeni uremici.

È bene notare che delle sette sostanze, di cui parla Bouchard, due sole sono ben definite dal punto di vista chimico, l'urea e la potassa; le altre non sono ancora conosciute. Non è però men vero che queste esperienze completano felicemente le ricerche di Feltz e Ritter. È oramai accertato che nell'uremia non bisogna mettere in causa solamente l'arresto primitivo della nutrizione e degli scambi, come hanno sostenuto Schottin, Voit, Oppler e Perls. Bisogna senza dubbio tenerne conto, come l'hanno ben compreso Chalvet e Vulpian, ma conviene, come ha fatto Bouchard, mettere in prima linea l'intossicazione per i veleni contenuti nell'urina. All'azione nociva delle sostanze veramente tossiche si aggiunge ben presto l'azione perturbatrice delle materie escrementizie, il cui ristagno nelle cellule e negli umori ostacola e probabilmente annulla le forze osmostiche e gli scambi molecolari. È adunque difficile sapere, dopo un certo tempo, qual parte nella successione dei fenomeni si debba esattamente attribuire ai veleni, e quale invece alle mancate funzioni organiche. La ricerca delle sostanze trattenute negli organi fornirà un giorno senza dubbio qualche schiarimento intorno a questa complessa questione.

In ogni caso a noi sembra fin d'ora possibile comprendere le diverse modalità cliniche dell'uremia. È probabile che in questo avvelenamento avvenga quello che si osserva nelle diverse intossicazioni, a seconda delle dosi del veleno ed a seconda della rapidità colla quale queste stesse dosi vengono introdotte. Tali due condizioni, verificate negli animali, sono dimostrate nell'uomo dalle differenze cliniche che separano l'uremia per anuria calcolosa dall'uremia per cancro uterino o per nefrite cronica. Nel primo caso gli accidenti in generale si sviluppano nel pieno della salute, ed il periodo di tolleranza si prolunga per molto tempo. Gli organi continuano a funzionare normalmente in apparenza, fino al giorno in cui si manifesta il periodo dell'uremia. Nell'uomo, come negli animali, i sintomi d'eliminazione suppletoria si sopprimono rapidamente, i vomiti dei primi giorni cessano ben presto per dar luogo ad una successione di alterazioni, che finiscono ad un completo annichilamento. L'economia sorpresa da questo intenso avvelenamento non può adattarsi a queste nuove condizioni d'esistenza, e soccombe dopo una resistenza che è press'a poco la stessa in ciascuna specie di animali, tre giorni nel coniglio e nel cane, dieci ad undici nell'uomo.

In tutti i casi al contrario in cui l'uremia s'inizia lentamente, in cui le funzioni del rene vanno cessando a poco a poco, l'economia s'abitua a questo nuovo stato di cose, gli organi funzionano senza dubbio meno bene, ma esistono dei periodi di sosta, nei quali le eliminazioni suppletorie per lo stomaco, per la pelle, per il

(1) Per maggiori schiarimenti V. Charrin, Poisons de l'organisme; *Encycl. Léauté*, 1893.

(2) È quasi superfluo ricordare che l'acqua distillata, iniettata nel sangue a dose sufficiente, provoca la dissoluzione dei globuli rossi, la precipitazione della fibrina e la produzione di emboli.

polmone possono, in una certa misura, controbilanciare gli effetti disastrosi della ritenzione dei prodotti tossici. Ma il potere vicariante di questi organi si esaurisce malgrado tutto, ed allorchè compare l'uremia terminale, l'organismo è già completamente rovinato. Sono sopravvenute o sopravvengono delle complicazioni che portano il loro contingente di alterazioni nel quadro clinico già così complesso, e rendono singolarmente difficile l'analisi sintomatica. Al contrario in molte atrofie renali il periodo di compensazione può passare inosservato, e sia che all'ultimo momento si formino nell'organismo dei veleni di una potenza estrema, sia che il sistema nervoso si trovi in uno stato di inibizione tutta speciale, la morte sopravviene bruscamente come in una sincope.

In molti avvelenamenti si verifica lo stesso fatto. Se se ne eccettuano le convulsioni, sono quasi sempre gli *stessi* sintomi che si osservano nell'uremia terminale delle nefriti. Tuttavia non è stato ancor provato che i fenomeni convulsivi siano in rapporto costantemente colla presenza di un particolare veleno. Secondo quello che abbiamo detto a proposito delle forme cliniche dell'uremia, queste scariche nervose sembrano spesso in relazione con delle idiosincrasie che l'età, il sesso, il temperamento degli ammalati, ed in certi casi la rapidità dell'avvelenamento spiegano molto meglio che non l'intervento di una sostanza che faccia parte del gruppo dei veleni dell'urina. Non si comprenderebbe infatti, se fosse diversamente, perchè l'eclampsia non si osservi più frequentemente e perchè le forme comatose sieno così comuni.

Noi crediamo inoltre che le convulsioni sieno manifestazioni nervose dell'avvelenamento uremico, per la cui produzione non vi è nessun bisogno di supporre una lesione materiale dei centri, ed in particolare l'edema, che Lecorché e Talamon ammettono come conseguenza dell'astenia cardio-vascolare (1).

[Prima di finire quest'argomento ricordiamo l'importante lettura di Bozzolo al secondo Congresso di Medicina interna (Roma 1889), sulla patologia delle nefriti e sull'azione che spiegano i prodotti normali e patologici del ricambio nella produzione dei processi renali e dell'uremia.

Così pure non devesi trascurare di accennare alle ricerche di Landois (*Die Urämie*, Vienna 1889) dirette a studiare l'azione che le varie sostanze estrattive portate a contatto dei centri nervosi vi dispiegano per la diretta irritazione di questi. Egli ha esperimentato l'urea, l'acido urico, gli urati, del sedimento dell'urina lavato, la creatina, la creatinina, l'ipoxantina, il fosfato acido di potassio, il cloruro di sodio, il carbonato di sodio, il cloruro di potassio, l'urato d'ammoniaca, l'urato acido di sodio, il carbonato d'ammoniaca, l'urina concentrata, l'estratto di carne concentrato. Landois portava queste sostanze sui centri motori, sul ponte e sul bulbo ed ha ritrovato quanto segue:

L'urea sui centri motori non dà convulsioni; applicata direttamente sul midollo allungato dà acceleramento del respiro e rigidità dei movimenti. Mya trovò che essa aumenta l'eccitabilità della corteccia cerebrale. La creatina e la creatinina, sempre secondo Landois, sono molto attive tanto sui centri psicomotori quanto sopra il midollo allungato; sono pure discretamente attivi il fosfato acido di potassio e gli urati; l'ipoxantina non venne provata che sul midollo allungato, ed è pure molto attiva. Molto attivi sono pure l'urato di ammonio ed il carbonato d'ammoniaca; quanto poco attiva per sè, Landois suppone che lo divenga, quando sia in concorrenza delle sostanze più attive. Abbiamo più sopra (pag. 80) accennato già alla sua azione sui vasi.

(1) Quanto alla cura dell'uremia, V. più avanti la Cura delle nefriti.

Importante poi non solo per quanto riguarda la produzione dei sintomi uremici, ma anche per ciò che si riferisce al modo d'azione di queste sostanze sui tessuti e quindi sui reni, è il fatto trovato da Landois che oltre all'effetto dello stimolo chimico, altri se ne manifestano successivamente, spontaneamente, per sommazione di stimoli.

Se queste ricerche gettano un po' di luce sulla patogenesi dei sintomi uremici, altre non meno importanti di V. Massen, J. Pawlow, M. Hahn e M. Nencki (La fistule d'Eck de la veine cave inférieure et de la veine porte et de ses conséquences pour l'organisme: I. *Partie physiologique*, par MM. V. Massen et J. Pawlow; II. *Partie chimique*, par MM. M. Hahn et M. Nencki, *Arch. de sciences biologiques de St.-Pétersbourg*, 1891, I, 401-497, riferito in *Jahresbericht über d. F. d. Thierchemie* di Maly, 1893, pag. 214). Gli autori hanno messo in comunicazione la vena porta, prima della sua entrata nel fegato, colla vena cava, operazione detta appunto della fistola di Eck, e colla quale il fegato viene quasi del tutto sottratto dalla circolazione generale. Gli stessi studi, diretti però ad altro scopo, vennero fatti pure quasi contemporaneamente in Italia da Queirolo. Ora tutti sanno l'importanza che ha il fegato nella genesi dell'urea, e ad ognuno sono note le alterazioni che in quest'organo si verificano in tutte le intossicazioni generali dell'organismo, non esclusa l'uremia e l'eclampsia. Era quindi utile sapere quali sintomi presentava l'animale in queste condizioni. Gli autori citati esperimentarono sui cani.

Essi videro che, subito dopo l'operazione, gli animali diventavano irrequieti, indocili e ringhiosi. In alcuni animali si osservarono dei veri accessi, caratterizzati da uno stadio di sonnolenza, a cui seguiva uno stadio di forte irritazione con atassia, analgesia ed amaurosi, nonchè crampi clonici e tetanici; finiva l'accesso in uno stato di coma, a cui seguiva la morte o la guarigione. E questi fenomeni venivano negli animali che non mangiavano o che mangiavano poco, o che erano sottoposti ad una dieta fortemente azotata. Chi non vede in questi sintomi riprodotto il quadro di certe forme di uremia, e chi non ignora che nelle nefriti un po' gravi la dieta carnea aggrava la malattia e fa talora scoppiare imponenti attacchi uremici?

Avendo poi Nencki ed Hahn riscontrato, nell'urina dei cani operati, l'acido carbaminico in grande quantità, Massen e Pawlow trovarono che grandi dosi di carbaminato di soda (0,3 per chilogr.), iniettate nelle vene dei cani, producevano pure sonnolenza, irritazione con amaurosi, analgesia, ed anche catalessi, sintoma questo che nei cani operati appariva meno spiccato; dosi più forti (0,6 per chilogr.) producevano anche crampi clonici e tetanici e la morte. Dato per bocca il carbaminato di soda non cagionava alcun sintoma negli animali sani, mentre invece riproduceva il quadro sopra descritto in quelli operati.

Gli autori perciò attribuiscono all'azione dell'acido carbaminico i fenomeni osservati nei cani operati colla fistola di Eck, e credono che il fegato abbia la funzione di trasformare l'acido carbaminico, che si accumula nel sangue, in urea. Le estirpazioni parziali di fegato, l'allacciatura temporanea o permanente dell'arteria epatica, ecc. diedero pure risultati tali da appoggiare viemaggiormente le idee degli autori. E la ricerca anatomica del fegato nei cani con fistola di Eck (Dr. Usskow) dimostrò atrofia e degenerazione grassa delle cellule epatiche; si notò pure tumefazione torbida delle cellule dell'epitelio renale, che Pawlow e Massen attribuiscono ad irritazione dei reni per accumulo di prodotti del ricambio materiale.

Ho riferito queste esperienze perchè mi pare che contribuiscano a dar luce alla patogenesi dell'uremia, e perchè dimostrano quanto complessa essa sia, e

come sia ancora prematuro il pronunciarsi per una o per un'altra teoria. Anche recentemente il Mya ha insistito sulla importanza che ha il fegato nella genesi dei fenomeni eclamptici, importanza che del resto non era passata inavvertita agli autori che lo precedettero.

L'indole del lavoro presente non mi permette di distendermi oltre sull'argomento, che merita ancora di essere attentamente e profondamente studiato (S.)].

CAPITOLO IV.

DELL'EMATURIA

La simultanea escrezione e la più o meno intima mescolanza del sangue colle urine costituisce l'ematuria.

Questa mescolanza si fa in così numerose circostanze, che per sè stessa non ha alcun valore. È adunque necessario ricercarne con ogni cura la provenienza e vedere coll'esame degli organi, rene, bacinetto, uretere, vescica, uretra, quale ne sia l'origine. Le circostanze che precedettero l'ematuria, i sintomi constatati al momento in cui essa si produce, le informazioni date dall'ammalato, bastano in quasi tutti i casi per istabilire la diagnosi. Al contrario dell'albuminuria, l'ematuria è un sintoma molto più frequentemente legato alle malattie delle vie secretorie dell'urina, che non alle alterazioni del rene per sè stesso; la patogenesi vescicale assorbe da sola la più gran parte della sua storia, ma questa questione offre, dal punto di vista medico, una tale importanza, che non deve essere trascurata. Nei neoplasmi del rene l'ematuria si osserva con caratteri speciali; nel corso delle nefriti acute e croniche, non compare in generale che come sintoma passeggiero. La presenza del sangue nelle urine accompagna pure le forme emorragiche delle malattie generali, senza che d'altronde vi sia, al momento in cui queste si producono, alcun errore possibile nella interpretazione patogenetica.

Aspetto delle urine.

La diagnosi dell'ematuria non offre serie difficoltà. Sono ben poche le urine che possano simulare col loro aspetto la colorazione, che il sangue comunica loro, anche nelle condizioni in cui esso è più alterato. Cionullameno è bene essere prevenuti che il passaggio di certi medicamenti dà all'urina, sia subito dopo emessa, sia dopo un soggiorno più o meno prolungato al contatto dell'aria, una tinta rossastra, rosea, bruna o nera, che ricorda la scala dei colori prodotti dal sangue a diversi gradi di diluzione. Da lungo tempo sono note le modificazioni prodotte dal rabarbaro, dalla senna e dalla santonina; dopo che si usa l'acido fenico ed il salolo, si conosce comunemente la tinta grigiastra o nerastra dell'urina, simile ad una soluzione di inchiostro di China, e questa colorazione si accentua dopo qualche ora che l'urina è stata emessa. Virchow ha notato una trasformazione dello stesso genere nelle urine degli ammalati affetti da sarcoma melanotico, senza che

l'esame microscopico vi abbia fatto scoprire degli elementi figurati. Le urine abbandonate all'aria si offuscano e all'indomani presentano una tinta assai oscura.

Queste cause di errore sono facilmente schivate, giacchè quanto all'azione dei medicamenti in particolare, l'interrogatorio dell'ammalato permette di conoscere subito la ragione di una variazione così notevole. Le urine colorate dalla bile hanno sempre un riflesso verdastro assai pronunciato; se sembrano troppo oscure, basta diluirle e ricercare subito la reazione di Gmelin.

La sola confusione da evitarsi oggidì è quella avvenuta altre volte fra le urine ematuriche e le urine emoglobinuriche. Nei due casi la colorazione può essere indentica, poichè dipende dalla mescolanza dell'urina colla materia colorante del sangue. È allora che torna utile l'esame microscopico: in ogni urina veramente ematurica il deposito contiene globuli sanguigni in gran numero; nell'emoglobinuria anche la più pronunciata, i globuli mancano quasi sempre; in caso di dubbio l'esame spettroscopico toglie ogni difficoltà mostrando nell'emoglobinuria le linee dell'ossiemoglobina e della metemoglobina.

Questa diagnosi presenta al giorno d'oggi un grande interesse a causa del particolare significato che vi si attribuisce, per cui ne tratteremo ancora in un altro capitolo, discorrendo del passaggio nell'urina dell'emoglobina disciolta.

Nella pratica si osservano ancora delle urine oscure, emafeiche di Gubler, che contengono in sospensione sia dell'urobilina, sia un'intera serie di pigmenti che l'acido nitrico fa cambiare in bruno acajou. Questa reazione è specialmente propria dell'urobilina. Infine, al primo aspetto di un'urina, non si confonderà il deposito qualche volta assai abbondante di color rosa o rosso mattone, formato da una mescolanza di cristalli di acido urico o di urati, che trattengono seco la materia colorante dei pigmenti normali dell'urina.

Riassumendo, pur non trascurando questa piccola parte della semeiotica, si può dire in modo generale, che la diagnosi *ex abrupto* di un'urina sanguinolenta non offre serie difficoltà e che ogniqualvolta si sia in dubbio, è indicato l'esame microscopico. Per dare un'idea della facilità di questo primo esame, basta ricordare che la mescolanza di un litro di urina con 12 o 15 grammi di sangue comunica al liquido una colorazione assai accentuata. Non si dimenticherà poi che nella donna il sangue mescolato all'urina proviene qualche volta dall'utero o durante le menstruazioni o nel corso delle metrorragie.

A. — Caratteri delle urine sanguinolenti con deposito.

Le urine mescolate a sangue non sono sempre omogenee in tutta la loro altezza. Poste in un vaso trasparente, esse presentano spesso un deposito formato sia da sangue puro, sia da sostanze di diversa colorazione e di consistenza varia, di cui Guyon distingue parecchie specie. Quando il *deposito* non è di sangue puro, non è mai trasparente e non si lascia attraversare dalla luce; talvolta è *gialliccio e striato di sangue;* è questa una mescolanza di sangue e di pus, nella quale il sangue è mescolato al pus in piccola quantità. Questa emissione sanguigna intermittente e, direi quasi, parziale, è propria della cistite subacuta. Talvolta il *deposito è vischioso*, assai aderente al vaso e *di una colorazione molto viva*, che a distanza sembra uniforme; ma, osservando da vicino, si nota che la tinta rossa è dovuta ad una moltitudine di strie sanguigne, molto più numerose che nel primo caso. Questa abbondanza di muco-pus fortemente colorato di sangue si osserva nella *cistite acuta.*

Nelle due varietà precedenti non solamente non vi è mescolanza intima del sangue e del pus, ma l'urina che sta sopra il deposito è appena colorata. Se l'urina contiene un deposito costituito da due parti distinte, uno strato formato da sangue puro, e l'altro costituito da un deposito vischioso, e se l'urina situata al di sopra presenta una colorazione assai viva, questo avviene perchè la mescolanza del sangue, dell'urina e del pus, si è fatta assai *tardi, dopo la formazione del sangue e del pus;* il deposito vischioso indica bensì che vi è cistite, ma è una cistite a proposito della quale si giudicò necessario un intervento. La cistite in questo caso è quasi sempre consecutiva alla presenza di un calcolo ed il sangue all'attacco congestizio prodotto o dal calcolo vescicale stesso o per l'uso di uno strumento esploratore.

In una quarta varietà di urina con deposito, la massa del liquido è decisamente rossa, e la parte inferiore è formata da coaguli e da masse semisolide, molto più oscure, analoghe a dei grumi di sangue.

Se si decanta l'urina e si esaminano attentamente le masse deposte al fondo del vaso, si trovano specialmente formate da grumi sanguigni molli, chiaramente cruorici, semi-ovali, assai facili a disgregarsi; alcuni hanno l'apparenza di fascetti fibrinosi; vi si osservano anche delle masse meno colorate, grigiastre o biancastre, molli, di natura pure fibrinosa, più raramente vi si trovano dei frammenti di tumori della dimensione di un grosso pisello o di un nocciuolo di pruno. Questi frammenti sono giallicci, friabili, si disgregano facilmente fra le dita e si lacerano al più piccolo sforzo.

I frammenti dei tumori presentano quasi sempre un aspetto villoso, simile a lampone o chiaramente papilliforme. Quando hanno questo aspetto, provengono senza dubbio da un tumore della vescica e quasi sempre da un cancro vescicale, poichè i papillomi sono meno friabili degli epiteliomi. L'esame istologico riconosce facilmente i caratteri dei tumori vescicali, sia papillari, sia infiltrati. Guyon dice che Volkmann ha trovato dei frammenti di mioma. In ogni caso questi detriti non provengono mai dal rene in cui la varietà papillare dei tumori non si riscontra mai. Non si notò mai nelle urine la presenza di frammenti derivanti da altro luogo che dalla vescica (1).

Quando si pubblicarono queste prime lezioni cliniche sulle malattie delle vie urinarie (1881), Guyon non attribuiva una grande importanza alla presenza nel deposito sanguigno delle urine, di coaguli allungati, vermiformi, qualche volta assai sottili e di una lunghezza considerevole. Dopo quest'epoca nuove osservazioni hanno mostrato tanto a lui, quanto ad altri osservatori che questi coaguli avevano qualche volta una grande importanza diagnostica. Essi risultano dalla coagulazione del sangue nell'uretere ed indicano l'esistenza di una ematuria di origine renale provocata il più delle volte, non da calcoli, ma da tumori del rene, fra i quali occupano il primo posto gli epiteliomi. È indispensabile per attribuire un tal valore a questi coaguli, d'altra parte assai rari, che la lunghezza e la dimensione dei coaguli ricordino la conformazione dell'uretere.

Allorchè infatti nel deposito sanguigno delle urine della quarta varietà, coaguli sono semplicemente vermiformi o somigliano a delle sanguisughe rim-

---

(1) Frammenti di tumori sono stati osservati da Thompson, si trattava di un papilloma; da Landers in un caso di cancro senza ematuria; altri casi sono stati notati da Guyon, Feltz e Recklinghausen. Thompson per accertare la diagnosi consiglia di provocare l'espulsione dei frammenti coll'aspirazione. È questo un metodo pericoloso e poco raccomandabile. — Guyon, Leç. sur les aff. chir. de la vessie et de la prostate, 1888.

pinzate di sangue, è impossibile trarne alcuna conclusione. Tutte le volte che il sangue ristagna nella vescica, può osservarsi quest'apparenza. Per conseguenza coaguli numerosi di ogni forma e di ogni dimensione, mescolati ad un'urina veramente sanguinolenta, possono egualmente provenire da un *cancro del rene*, da un *cancro o da un papilloma della vescica*, come da una emorragia della prostata, consecutiva al passaggio di una sonda, che l'abbia lesa. L'esame dell'ammalato permetterà facilmente di completare questi primi reperti.

La colorazione del liquido che sta sopra il deposito varia non solo di intensità, ma anche di tono (rosso-chiaro, rosso-rosa, rosso-splendente, rosso-scuro); si osserva spesso, al dire di Guyon, la tinta rosea, che gli ammalati paragonano alla mescolanza dell'acqua col siroppo di ribes. Questi caratteri non sono di un grande interesse, ma un fatto più importante si è che la *tinta generale* dell'urina è tanto più uniforme, quanto meno elevata è la sua densità, come si può accertarsene aggiungendo dell'acqua, la distribuzione uniforme del colorito si forma immediatamente. Di qui il precetto (Guyon) di prescrivere agli ematurici delle bibite abbondanti, per rendere l'urina acquosa, in modo da impedire la formazione dei coaguli e favorire la loro disgregazione.

Le urine sanguinolenti possono essere *più cariche*, brune o nere, talvolta sono limpide, frequentemente anche torbide. La tinta carica indica che il sangue ha soggiornato per qualche tempo nella vescica e si è in parte decomposto. Questo carattere per conseguenza è proprio tanto delle emorragie della superficie della vescica, quanto delle urine sanguinolenti provenienti dal rene. Se si eccettuano infatti i neoplasmi del rene (sarcoma e cancro) è raro che le ematurie derivanti da regioni così elevate sieno tanto abbondanti da dar luogo ad una immediata emissione. Le ematurie renali di intensità media potranno adunque essere rosse, raramente vermiglie. In tutte le altre condizioni dell'ematuria renale, il sangue, pel suo soggiorno nella vescica, avrà perduto la lucentezza ed il colore rutilante delle emorragie vescicali od uretrali.

Questo ci indica, e la clinica ogni giorno lo conferma, che le urine sanguigne delle nefriti saranno urine oscure simili a brodo di bue, od a lavatura di carne. Urine torbide in modo omogeneo appartengono tanto alle nefriti quanto a certe cistiti; se sono nere, con una colorazione simile a posa di caffè od a fuliggine, e se presentano un forte *odore gangrenoso*, provengono certamente dalla vescica ed indicano l'esistenza di una cistite putrida in relazione o meno con un tumore.

Abbiamo già a più riprese parlato dell'uso del microscopio per completare l'esame delle urine sanguinolenti. Il suo impiego è però limitato ad un piccolo numero di circostanze. Esso permette in qualche caso di accertare l'ipotesi di un tumore stabilita sull'aspetto delle urine cariche di coaguli. Il microscopio mostra pure come urine presentanti l'aspetto ematurico non contengono punto globuli rossi e che si tratta di una emoglobinuria. Si può anche coll'esame istologico rendersi un conto assai esatto del numero dei globuli che sono contenuti in un'urina. Sotto questo riguardo si è spesso meravigliati di trovare una quantità assai piccola di globuli sanguigni, allorchè l'aspetto dell'urina ad occhio nudo non lascia alcun dubbio sul carattere ematurico della stessa. Questo avviene perchè, come abbiamo già detto, basta un'assai piccola quantità di sangue per dare alla mescolanza una manifesta colorazione. Di più si deve tenere a mente che i globuli sanguigni si sciolgono nell'urina stagnante, specialmente quando subisce, nei recipienti in cui è raccolta, la fermentazione ammoniacale. Al microscopio le emazie compaiono allo stato di dischi incolori indicati

appena da un leggero contorno lineare. Queste alterazioni sono molto più rapide nella stagione calda. In un'urina acida ed a bassa temperatura, i globuli sanguigni si conservano molto meglio.

B. — Carattere delle urine ematuriche senza sedimento.

Ogniqualvolta un'urina sanguinolenta presenterà in tutta la sua massa una tinta uniforme, omogenea, leggermente torbida, e non offrirà che poco o nessun sedimento, si dovrà pensare subito alla possibilità di una nefrite. Ma non vi è punto, in questo fatto, un carattere di certezza. In appoggio a questo asserto, prima ancora d'incominciare l'enumerazione dei sintomi, che per il loro insieme permettono di pronunciare una diagnosi precisa, ricorderemo che affezioni assai importanti della vescica, fra le quali conviene citare la tubercolosi, possono dar luogo a simili modificazioni dell'urina. La dimostrazione della presenza dei cilindri al microscopio toglierà ogni dubbio. Negli attacchi ematurici delle nefriti i cilindri sono di due sorta: jalini o traslucidi, rifrangenti o cerei. Essi mancano raramente nelle riacutizzazioni di nefriti croniche; nelle esacerbazioni del primo periodo delle nefriti acute si osservano costantemente. Si osservano ancora, coll'esame istologico, dei globuli rossi e dei globuli bianchi; ma questi ultimi elementi sono sempre poco numerosi. Nelle cistiti e nelle pielonefriti al contrario è eccezionale, anche nelle forme più leggere di queste affezioni, di non trovare le cellule linfatiche formanti un leggero deposito alla parte inferiore del liquido, e disposte in ammassi numerosi nel campo del microscopio. Se l'esame chimico dell'urina svela traccie d'albumina, si è certamente in presenza di una infiammazione catarrale delle vie di escrezione; se l'albumina si trova in notevole quantità nel liquido, la diagnosi di nefrite si impone.

Allorchè le urine tinte leggermente sono torbide in tutta la loro massa o tali da sembrare chiaramente affumicate coll'aspetto di brodo di manzo, tutte le probabilità stanno in favore d'una lesione renale. Le urine della cistite e della pielonefrite, per intima che sia la mescolanza del sangue e dell'urina, non offrono che ben raramente questo aspetto. Col riposo esse si chiarificano sempre e si lasciano molto più facilmente attraversare dalla luce; le urine delle nefriti non ricuperano mai la loro completa trasparenza.

Senza esagerare l'importanza dell'esame diretto delle urine ematuriche, si penserà senza dubbio, dopo questa esposizione sommaria, che le nozioni forniteci da questo esame, non sono punto da trascurarsi. È senza dubbio esatto il dire che la mescolanza del sangue e dell'urina non ha per sè stessa alcun valore, ma se si tien conto dei caratteri del sedimento, delle varietà d'aspetto che presenta la mescolanza del sangue e del pus, della consistenza, della colorazione e della forma dei coaguli, ed infine, nei casi dubbii in cui non esiste sedimento, degli elementi diagnostici che ci forniscono il microscopio e la ricerca dell'albumina, si riconoscerà che anche prima di ogni interrogatorio dell'ammalato questo esame è già di qualche utilità.

Forme cliniche dell'Ematuria.

A. — Delle ematurie traumatiche.

1° Ematurie traumatiche propriamente dette.

L'ematuria deve essere distinta dall'*uretrorragia*. Bisogna ancora aggiungere che l'emorragia dell'uretra non comprende che quella della parte anteriore del condotto. Allorchè in seguito ad una caduta, ad un traumatismo portato sull'uretra anteriore, ad una rottura consecutiva ad un coito doloroso o ad una blenorragia con incordatura, o ad una uretrotomia, si produce una uretrorragia, il sangue cola più o meno abbondantemente ma in modo continuo, spesso goccia a goccia, quasi all'insaputa dell'ammalato. Tale scolo sanguigno non è punto accompagnato da bisogno d'urinare. Questo avviene per tutte le emorragie che hanno luogo in avanti del muscolo di Wilson. Un simile scolo di sangue può durare più ore e cessare completamente. Quando il trauma è semplice, l'emorragia non persiste. Se esiste una blenorragia, possono aversi recidive sotto l'influenza delle erezioni notturne. Se durante una lesione dell'uretra anteriore l'ammalato viene ad urinare, la prima porzione del getto è la sola modificata, nel mezzo ed alla fine del mingere l'urina presenta caratteri normali.

Avviene affatto diversamente nelle rotture portate sull'uretra posteriore, ed anche per tutte le lesioni di questo organo consecutive ad esplorazioni, a rotture prodotte da corpi stranieri o da calcoli. L'emorragia che si produce in queste condizioni prende i caratteri dell'ematuria vescicale. Il sangue appena effuso, trova in avanti la barriera del muscolo di Wilson, rifluisce nella vescica che riempie più o meno completamente, nel tempo stesso che si fanno sentire gli stimoli ad urinare. L'urina, a seconda dell'abbondanza del sangue mescolato, diventa più o meno rossa e più o meno carica di coaguli. Se l'organo affetto continua a dar sangue, alla fine del mingere si osserva sangue più rosso che al principio. Ma ordinariamente queste emorragie della regione posteriore dell'uretra, specialmente quando sono dovute ad una irritazione della prostata per un cateterismo evacuatore, non hanno tendenza a durare. Esse spariscono da sè stesse, se gli ammalati prendono qualche precauzione o un po' di riposo. Queste emorragie traumatiche non hanno adunque un serio valore quanto alla prognosi; si sa che allo stato normale la prostata e la vescica sanguinano facilmente; al contrario ogni emorragia che sopravviene senza causa apprezzabile e che si rinnova per diversi giorni deve essere sospetta. Allorchè il traumatismo è assai violento da produrre lesioni profonde della vescica od una contusione del rene, seguìta da rottura, l'ematuria è sempre abbondante, ma essa scompare quasi frammezzo agli altri sintomi che accompagnano queste gravi lesioni.

2° Ematurie traumatiche da calcoli.

Certe emorragie sono francamente di origine traumatica, sebbene possano sembrare spontanee.

Si vedono frequentemente degli individui in piena salute che in seguito ad una caduta, a fatiche, a marcie forzate, ad una partita di caccia, a passeggiate a cavallo o in vettura, risentono, all'estremità della verga, un po' di solletico, od un vero bruciore, ed emettono un'urina assai sanguinolenta, ed anche talvolta un sangue assolutamente puro. Un'ematuria sopravvenuta in queste condizioni riconosce quasi sempre come sua origine la presenza di un calcolo vescicale, il cui brusco spostamento nella vescica, sotto l'influenza delle cause qui sopra enumerate, cagiona la congestione vescicale e l'essudazione del sangue per isfregamento. Una prima ematuria sorprende sempre i calcolosi, ma se si rinnova lo scolo di sangue, la causa non isfugge loro. Essi notano che possono impunemente fare passeggiate a piedi senza soffrire nè emettere sangue, mentre il trasporto in vettura, sempre penoso, dà spesso luogo a dolori violenti e provoca qualche volta l'ematuria. La vettura a due ruote è meno tollerata che quella a quattro; il viaggio in ferrovia è ben tollerato, e, nelle vetture a quattro ruote, come gli omnibus, gli ammalati preferiscono i posti più elevati, in cui le scosse ed i trabalzi si fanno meno sentire. Le eccezioni a questa regola sono rare; si osservarono degli ammalati, che la carrozza non affaticava punto e nei quali una marcia più lunga dell'ordinario era seguìta da scolo di sangue. Insomma il meccanismo dell'ematuria è sempre il medesimo, è il muoversi della pietra entro la vescica che la determina. È raro che nei calcolosi l'urina si colori al momento stesso del mingere; ma alla fine di questo, qualche volta sono tinte le ultime goccie di urina; una quantità più abbondante di sangue dà all'urina una colorazione in massa. Certi ammalati possono anche esagerarla con una energica contrazione della vescica al momento dell'emissione delle ultime goccie. Le ematurie dei calcolosi, come le ematurie traumatiche in generale, cessano col riposo. Ordinariamente, dopo dieci o dodici ore, le urine hanno ripreso la loro normale colorazione, più raramente lo stillicidio del sangue dura da diciotto a ventiquattro ore. Il riposo è per questa varietà di emorragia un metodo infallibile per la diagnosi, al tempo stesso che è il modo migliore di curarla. Si osservano ammalati che, posti al corrente di queste alternative che presentano le urine sotto l'influenza del movimento, della fatica e del riposo, ed istruiti sulla poca gravità dell'ematuria in queste condizioni, possono riprodurla a volontà; fatto questo che dimostra in modo assoluto il meccanismo dell'emorragia e la presenza di un calcolo.

L'emissione di sangue per *calcolo renale* si differenzierà sempre dalle ematurie precedenti per l'antecedente esistenza della colica nefritica e per l'uscita di calcoli rotondi e lisci. Le ematurie renali dovute a presenza di calcoli nel bacinetto, sono spesso la conseguenza di una esplorazione medica, allorchè la diagnosi è ancora indecisa; una caduta, un colpo violento portato sulla regione lombare, possono dar luogo all'uscita del sangue attraverso le vie di escrezione. Queste ematurie, assai rare quando il bacinetto è libero, sono facilmente provocate allorchè il trauma viene a colpire una mucosa friabile. I piccoli calcoli di ossalato di calce, determinano, secondo Lecorché, delle ematurie di origine renale che si ripetono in modo parossistico.

3° Ematurie traumatiche da decompressione.

È questa un'altra varietà d'ematuria che si può considerare come *traumatica* o *puramente meccanica*, e che si osserva nelle ritenzioni d'urina. Guyon ne ha fatto uno studio molto completo. L'interesse pratico di questa ematuria è considerevole poichè, in una certa misura, il medico può impedirla, o più

esattamente può, con una manovra inabile, esserne l'autore incosciente. Queste ematurie si osservano in ammalati vecchi, che da lungo tempo presentano un'ipertrofia della prostata ed una ritenzione d'urina che si forma quasi a loro insaputa.

L'urina sfugge goccia a goccia e per rigurgito, gli ammalati non si preoccupano in generale della loro ritenzione, se non quando provano dolori al basso ventre con un pressante bisogno di urinare, o uno stato di malessere con alterazione delle funzioni digestive. Quando si decidono a chiedere consiglio, la loro vescica può oltrepassare l'ombellico. Se, in tale circostanza, per sollevare più presto l'ammalato, che reclama un energico intervento, s'impiega una sonda grossa e si pratica un'evacuazione troppo rapida, possiamo vedere sopravvenire od una sincope, o più spesso delle ematurie immediate assai abbondanti e delle cistiti consecutive delle più ribelli. È questo certamente un tipo di ematuria da *decompressione* e, fatto assai interessante sul quale insiste Guyon, i cangiamenti di equilibrio sopravvenuti sotto l'influenza di questa evacuazione possono essere tali, che si producono emorragie nel bacinetto e che una forte e violenta congestione compromette la funzione dei reni antecedentemente ammalati. Nelle ritenzioni che durano da più lungo tempo, è stata osservata non solamente l'ematuria, ma dei veri scollamenti della mucosa. Davanti a questi fatti il processo operatorio s'impone, l'evacuazione della vescica deve essere incompleta, sarà fatta in più volte ed in più giorni senza precipitazione, l'ammalato sarà sondato nella posizione orizzontale, non mai in piedi; si sostituirà, quando occorra, una parte del liquido evacuato con una certa quantità di soluzione antisettica.

Essendo le condizioni meccaniche di queste emorragie date dal grado della distensione, e specialmente dalla durata della stessa, ne risulta che, per evitare questi inconvenienti ed anche per sollevare gli ammalati, nel caso di *ritenzione recente di urina*, è indicata la completa evacuazione.

B. — EMATURIE SPONTANEE — EMATURIE DA TUMORI DEL RENE E DELLA VESCICA.

Accanto alle ematurie provocate da un traumatismo diretto, è utile collocare un' assai importante varietà di urine sanguigne, i cui caratteri più spiccati sono: 1° d'essere, come le prime, costituite da sangue puro; 2° di comparire e di cessare senza causa apprezzabile: esse appartengono alle affezioni organiche ed ai tumori del rene e della vescica, papillomi, sarcomi, cancri.

Le ematurie nei *tumori della vescica* mancano raramente. Ashurst ne ha pubblicato alcune osservazioni. Esse compaiono qualche volta assai tardi, ma nella maggior parte dei casi sono precoci (Guyon). Per un lungo periodo di tempo, è questo spesso il solo sintoma dei tumori della vescica; tali emorragie si producono senza alcuna causa apprezzabile, e scompaiono in circostanze che sembrerebbero favorire il loro aggravarsi e malgrado i più violenti esercizi. Tuttavia in tali casi il cateterismo è sempre pericoloso: se qualche dubbio sussiste sull'origine di un'ematuria, e si pratichi il sondaggio, anche colla più grande circospezione, possono risultarne delle considerevoli emorragie. Queste ematurie sono senza dolore, e non sono accompagnate da alcuna sensazione penosa da parte della vescica, a meno che, fatto raro, non vi sia complicazione di una cistite o che la vescica sia ripiena di coaguli; le emissioni d'urina sono allora più frequenti e penose. Al principio le ematurie non

sopravvengono che a lunghi intervalli, si osservano grandi variazioni da una emissione di urina all'altra; chè più, durante una stessa emissione lo scolo di sangue può mancare tutto d'un colpo e le emissioni successive essere incolore. Quando vi è poco sangue, è generalmente alla fine del mingere che esso compare; se le urine sono francamente sanguigne, le ultime goccie sole sono costituite da sangue puro. Se non vi sono al tempo stesso sintomi di cistite del collo, non è possibile alcun dubbio sulla presenza di un tumore vescicale. Questo carattere delle urine alla fine del mingere ha un grande valore nella diagnosi dei tumori del rene e della vescica.

Abbiamo già indicato più sopra le varie tinte delle urine sanguigne; talvolta esse offrono l'aspetto rutilante delle essudazioni recenti, ma eccezionalmente presentano la tinta di posa di caffè propria del sangue ritenuto nella vescica. Quando si produce un'abbondante emorragia ed il sangue non viene eliminato, si coagula immediatamente in grossi grumi, dei quali abbiamo studiato i varii aspetti, ed i quali, impegnandosi nel collo della vescica, possono interrompere l'uscita del liquido, il cui accumularsi provoca frequenti stimoli ad urinare e dei dolori talvolta assai vivi. L'ostruzione può obbligare all'evacuazione della vescica per aspirazione; questo processo operatorio è generalmente esente da ogni pericolo. D'altra parte la formazione di coaguli tanto abbondanti è eccezionale, spesso si sciolgono da sè stessi ed attraversano facilmente l'uretra. Le ematurie, che si ripetono a lunghi intervalli nei primi periodi del male, si fanno più frequenti a misura che la malattia progredisce; diventano continue per dei giorni e delle settimane; la perdita di sangue che ne risulta è qualche volta considerevole. Dopo diversi mesi l'anemia può essere assai pronunciata, per cui l'operazione è controindicata. È raro che le ematurie dei tumori vescicali ed in particolare del cancro della vescica, cessino per dei mesi e degli anni. Tuttavia Guyon cita un'osservazione, in cui l'ematuria impiegò tre anni a riprodursi.

Se il ripetersi delle ematurie e la loro crescente frequenza sono segni diagnostici di un gran valore, che permettono di eliminare l'esistenza di un tumore renale, esse però non significano che il tumore della vescica sia di natura maligna. Guyon nota il caso di un papilloma della vescica, che durava da dieci anni e che aveva dato luogo in tutto questo periodo a delle emorragie ripetute e gravi. Il tumore guarì coll'operazione. Virchow aveva già indicato nella sua Patologia cellulare la gravità delle emorragie nei papillomi. Da questi esempi si vede che l'ematuria risulta dalla forte congestione con rottura dei vasi. La parte di questi tumori sporgente e libera in una cavità, in cui la pressione si modifica incessantemente, è esposta a queste rotture, sebbene, come abbiamo già detto, nè il camminare, nè la fatica, nè le cadute, nè il riposo, nè la cura non modifichino in nessun modo le ematurie una volta prodotte. In ogni caso questi tumori della vescica sono raramente ulcerati, è quindi alla loro intensa congestione che si deve il rompersi dei vasi. Questo meccanismo indica che non vi sarà da meravigliarsi al vedere un'abbondante ematuria prodotta da un tumore di piccola dimensione. La palpazione alla regione ipogastrica congiunta all'esplorazione rettale permetterà di riconoscere la dimensione e soprattutto la sede del tumore.

Le ematurie dipendenti da un *tumore del rene* presentano caratteri che permettono di differenziarle dalle ematurie vescicali. Queste emorragie sono assai frequenti al principio della malattia, ma quasi sempre di corta durata; invece di farsi più frequenti, vanno diventando più rare e qualchevolta finiscono

collo sparire. Numerose osservazioni stabiliscono che vi può essere fra due ematurie successive uno spazio di tempo considerevole, di quattro, di sei anni (Guyon). Questo sintoma d'altra parte è meno spesso osservato nei tumori del rene che in quelli della vescica. Non solamente l'ematuria è di più corta durata, riproducendosi in generale per due o tre giorni solamente per poi sospendersi, ma spesso anche è unica, e dal mattino alla sera avviene il cambiamento, le urine sono ridiventate più chiare. Al momento in cui l'emorragia si produce, il sangue conserva la stessa tinta dal principio alla fine della minzione, spesso le ultime goccie d'urina sono molto meno tinte od assolutamente incolore, specialmente quando provengono dal rene normale. Questa soppressione dello scolo delle urine dal lato ammalato indica quasi sempre una momentanea ostruzione dell'uretere. Quanto ai caratteri delle emorragie per sè stesse, abbiamo veduto che non si poteva concludere nulla di preciso, meno in due circostanze assai rare: 1° allorchè il deposito conteneva dei frammenti papillomatosi caratteristici di un tumore della vescica; 2° nei casi in cui i coaguli avevano la forma allungata indicante la loro formazione nell'uretere. L'anatomia ci dà la ragione del carattere precoce delle ematurie da tumore renale e della loro scomparsa mano mano che la malattia progredisce, facendo vedere come i zaffi cancerosi fanno al principio sporgenza nel bacinetto, e come più tardi questo si ottura, o si restringe, e non resta in comunicazione nè coll'infundibolo, nè col rene.

Le emorragie dei neoplasmi non sono le sole che si producano senza alcuna provocazione da parte di un trauma, di una fatica, di una marcia forzata. Si riscontrano pure nel corso della *tubercolosi vescicale*, principalmente ne' suoi primi periodi, delle urine sanguigne, che presentano questi caratteri. Qui come nei neoplasmi, l'ematuria può prodursi senza ulcerazioni; mentre al contrario manca spesso allorchè si sviluppano le ulcerazioni. Di solito nella tubercolosi vescicale, l'ematuria è prodromica, premonitoria, ma non contemporanea delle ulcerazioni. Queste essudazioni sanguigne sono per conseguenza di ordine congestizio. Ma quasi sempre si presentano poco abbondanti, si ripetono a lunghi intervalli, di corta durata ogniqualvolta si ripetono, e differiscono quindi dalle forti emorragie dei neoplasmi della vescica e del rene, da quelle dei primi specialmente, le quali vanno sempre aumentando in numero ed in gravità. Esse si avvicinano di più alle leggiere ematurie che si osservano in qualche caso di papilloma della vescica o di cancro del rene. La ricerca del ballottamento renale, del varicocele sintomatico sarà, in questi casi dubbi, di un grande aiuto. Vi si aggiungerà la ricerca del bacillo sia direttamente, sia per inoculazione sperimentale. Secondo che l'uno o l'altro di questi segni sarà positivo, si concluderà per l'esistenza d'un cancro del rene o di una tubercolosi della vescica.

C. — Delle Ematurie legate alle infiammazioni.

1° Delle Ematurie nelle cistiti.

Abbiamo or ora studiato tutta una classe di ematurie, il cui carattere principale è di prodursi quasi spontaneamente, e di resistere ai trattamenti i più svariati, tanto al riposo quanto alla fatica. Esse si distinguono dalla maggior parte delle ematurie, alcune per la loro abbondanza e tutte perchè per iscoprirne la causa, conviene procedere ad un esame minuto. Nelle ematurie,

che ancora ci restano da studiare, ed in quelle principalmente che accompagnano le cistiti, l'attenzione è quasi sempre attirata sull'organo ammalato da sintomi non equivoci, che permettono di pronunciare una diagnosi molto precisa. Fa eccezione a questa regola la cistite tubercolare nei suoi primi periodi; essa si inizia insidiosamente, dando luogo a delle ematurie passeggiere, non dolorose ed inesplicabili. Sono queste propriamente parlando delle emottisi vescicali (Guyon). Sotto un certo aspetto esse si avvicinano quindi alle precedenti; come queste, hanno la medesima colorazione dal principio alla fine del mingere; il sangue non è più rosso al momento dell'emissione delle ultime goccie, e non compare mai nell'ultima porzione delle urine. Queste ematurie offrono tuttavia degli altri caratteri che ricordano la loro origine vescicale; spesso le emissioni di urina sono più frequenti. Man mano che la cistite si fa manifesta, generalmente durante il periodo ulcerativo, le emorragie spariscono o diminuiscono, mentre quelle dei tumori vescicali si riproducono ed aumentano verso la fine della malattia. Queste ematurie sono raramente provocate come quelle dei calcolosi, ed è appunto in questa forma di tubercolosi vescicale che la ricerca dei bacilli dà i risultati più positivi. Inoltre la tubercolosi genitale e prostatica, accompagna frequentemente quella della vescica.

Nella maggior parte delle *cistiti* acute, o croniche, del collo, del corpo, intense o localizzate, come nella blenorragia, le ematurie si ripetono senza causa apprezzabile, benchè sieno chiaramente in rapporto colla malattia della vescica. La fatica e gli errori dietetici che hanno tanta influenza sulle recrudescenze dell'infiammazione vescicale non hanno un'azione accertata sulla produzione delle emorragie. Contrariamente alle ematurie dei calcolosi, il riposo, lo stare in letto non abbreviano punto la loro durata, qualche volta anche la posizione orizzontale e lo stare in letto sembravano aumentare la tendenza alle emorragie, conservando lo stato congestizio della mucosa. Nella cistite del collo un dolore intenso accompagna il principio e specialmente la fine del mingere, con irradiazioni al perineo ed all'ano, con sensazione di spasmo e tenesmo dei più penosi. Questo spasmo doloroso non dà luogo ad uno scolo di sangue, se non in seguito ad una espressione della mucosa iperemica nelle ultime contrazioni della vescica. Un'emorragia apprezzabile non si osserva che in modo tutt'affatto passeggiero, ed il più delle volte il sangue uscito, insufficente a modificare la colorazione dell'urina, non macchia che i prodotti di secrezione del collo. Nella cistite blenorragica del collo con ematuria, se si ha la precauzione di ricevere l'urina in tre vasi di vetro, si troverà nel primo del pus e qualche volta un coagulo filiforme, nel secondo un liquido sanguinolento, e nell'ultimo del sangue quasi puro, o delle goccie d'urina assai colorate.

Nella cistite del corpo, il dolore è piuttosto ipogastrico ed il sangue si trova mescolato all'urina. Se il sangue compare al principio ed alla fine del mingere, restando scolorata l'urina intermedia, questo avviene perchè vi è una lesione dell'uretra posteriore e della vescica, nel tempo stesso che esiste una cistite del collo.

Certe cistiti con trasformazione ammoniacale delle urine s'uniscono a dei calcoli fosfatici assai irritanti; i calcoli ossalici, secondo Ultzmann, provocano pure la comparsa delle emissioni di urina sanguinolenta, mentre i calcoli di cistina non hanno gli stessi inconvenienti.

Le ematurie sono eccezionali in quella varietà assai rara di cistite, che si dice *pseudo-membranosa.* Per la guarigione di questa malattia può diventar

necessario un intervento radicale (taglio ipogastrico). Non si trascurerà mai, in tutti i casi in cui vi può essere dubbio, di ricevere le urine in vasi trasparenti e di esaminare i depositi caratteristici, di cui abbiamo parlato, risultanti dalla mescolanza del sangue e del pus in varia proporzione. Come lo indicano questi depositi, le emorragie sono poco abbondanti, in generale non persistono per lungo tempo. Guyon ha citato tuttavia il caso di una cistite emorragica ricorrente, la quale, dalle informazioni avute dall'ammalato e prima di ogni esplorazione, si sarebbe potuta ritenere per un neoplasma della vescica. L'esame dimostrò che si trattava di una cistite prodotta da un restringimento. La cura fece sparire il restringimento e gli accidenti che avea provocato. Si può anche osservare il contrario. In seguito ad una instillazione di 3 goccie di una soluzione di nitrato d'argento in parti eguali in un caso di cistite in un tubercolotico, si produsse un'ematuria violenta (Guyon).

A più riprese abbiamo fatto notare le particolarità che distinguono le ematurie *nei prostatici.* La prostata sanguina facilmente, ma poco alla volta; basta il riposo per far cessare queste emorragie assai raramente spontanee, ma quasi sempre provocate dal passaggio della sonda. Sono stati osservati anche dei casi mortali, i quali però non sono per buona sorte che eccezioni. Abbiamo anche detto a quali accidenti si andava incontro con uno svotamento della vescica troppo rapido e troppo abbondante. Allorchè l'uretra posteriore è stata ferita durante il cateterismo, bisogna introdurre una sonda in permanenza; se si manifesta un'ematuria per depressione, si deve riempir di nuovo la vescica con un liquido antisettico e fare lo svuotamento progressivo nello spazio di parecchi giorni.

Le ematurie prostatiche non presentano alcuna gravità meno in quella rara forma di cancro alla quale Guyon ha dato il nome di *carcinosi prostato-pelvica.* La quantità del sangue fuoruscito è molto variabile, e la prima ematuria può essere prodotta da un cateterismo. Più tardi, ma in un tempo ancora molto vicino all'inizio, due o tre anni prima della morte, queste emorragie sono assai abbondanti, rifluiscono nell' uretra posteriore e nella vescica, e possono col loro ripetersi compromettere anche l'esistenza. L'ematuria d'altra parte non è nè il solo sintoma, nè il sintoma predominante, come nei tumori del rene o della vescica. Ciò che fin dal principio caratterizza clinicamente le lesioni organiche che hanno per loro punto di partenza la prostata, si è la difficoltà piuttosto grande del mingere; ciò che ben presto fa conoscere l'individualità di questa specie morbosa, si è la comparsa di dolori violenti e le loro diverse irradiazioni. L'esplorazione rettale, praticata in queste circostanze, mostra, al momento in cui si producono le ematurie, un notevole aumento del volume della prostata avvenuto durante il corso della malattia. Queste emorragie qualche volta cessano, ma talora sono pure abbondanti verso la fine, ed accelerano l'esito infausto del morbo.

2º Delle Ematurie nelle nefriti.

Abbiamo già parlato dell'aspetto delle urine nell'ematuria delle nefriti e della frequente sproporzione che vi ha tra la colorazione così spiccata che presentano qualche volta ed il piccolo numero dei globuli, rivelato dall'esame microscopico.

Lecorché e Talamon, facendo la stessa osservazione, aggiungono che la ragione di questo contrasto non è forse dovuta alla dissoluzione dei globuli

rossi nell'urina una volta emessa, ma alla possibile associazione dell'ematuria coll'emoglobinuria. Essi citano in appoggio di questa opinione l'osservazione di un ammalato, le cui urine erano esaminate a diverse riprese nella giornata e che presentava talvolta dopo il mezzogiorno delle urine veramente ematuriche, e delle urine emoglobinuriche al mattino. Non venne fatto l'esame spettroscopico. Noi crediamo che spesse volte, nelle condizioni di esame in cui ci troviamo, le urine si decompongano in parte nei vasi che le contengono, e che i globuli rossi in particolar modo vi si sciolgano. L'ematuria può essere piuttosto abbondante, costituita da sangue facilmente riconoscibile con dei piccoli coaguli vermiformi e numerosi cilindri sanguigni, senza che ne risulti mai il più piccolo pericolo. È ordinariamente al principio delle nefriti acute che si osserva la forma emorragica; l'avvelenamento per cantaride, la polmonite, la scarlattina, la febbre tifoidea e l'erisipela la producono frequentemente. Nel vaiuolo, come nelle malattie emorragiche, la lesione colpisce tanto il bacinetto che il rene. Si tratta adunque piuttosto in questi casi di una pielite emorragica. Queste forme emorragiche non la perdonano punto ed all'autopsia si osservano delle suffusioni sanguigne e delle larghe echimosi sulla mucosa del bacinetto ed a livello del basso fondo dell'utero nella donna.

Nelle nefriti a decorso rapido, che si svolgono in due o tre mesi, non sono punto rari gli attacchi di ematuria che rendono le urine più oscure e torbide. Per ispiegare la mancanza di trasparenza, bisogna anche tener conto dell'aumento del muco e dei cilindri che l'urina tiene in sospensione. I cilindri non mancano quasi mai durante queste recrudescenze; se sono poco abbondanti, si trova sempre nell'urina filtrata una grande quantità di albumina. Ciascun attacco dura da tre ad otto giorni in media, ma può durare per un tempo molto più lungo, per delle settimane e dei mesi. Spesso le urine, durante queste esacerbazioni, sono semplicemente brune, come la birra molto carica, o leggermente affumicate.

Nel corso delle nefriti croniche, i periodi ematurici non sono punto eccezionali; Wagner ne ha descritto una forma speciale, alla quale riserba il nome di morbo di Bright emorragico, ma in questo caso non si tratta certamente che di una accidentale perturbazione di una durata più o meno lunga. Una delle condizioni più frequenti di questi attacchi emorragici nelle nefriti croniche, si è l'influenza esercitata da una malattia intercorrente, come sarebbe una pneumonite, una febbre tifoidea, una erisipela od anche semplicemente un'angina flemmonosa. Ciò che dimostra chiaramente l'azione diretta di queste affezioni accidentali sul rene ammalato, si è la comparsa di siffatte ematurie in condizioni ancora più semplici; noi abbiamo più volte osservate delle urine manifestamente rosse prodotte per l'applicazione di un vescicante in ammalati affetti da nefrite antica, che erano stati inviati all'ospedale come enfisematosi o pleuritici. Il freddo è ancora uno dei fattori che sembra avere una parte attiva nella produzione delle ematurie passeggiere in nefriti d'antica data. Anche qui, come nelle varietà precedenti, l'attacco ematurico è di corta durata; in certe condizioni sfavorevoli esso può diventare il segnale di fenomeni gravi, dei quali l'oliguria annuncia l'imminenza, e ben tosto sopraggiungono i sintomi classici dell'uremia, seguita da accidenti mortali.

In una delle forme più curiose di urine sanguigne, non si tratta di vera ematuria, ma di emoglobinuria. Per molto tempo si fece confusione tra queste due forme. Come vedremo fra poco, le urine rosse della nefrite malarica appartengono alla storia dell'emoglobinuria.

D. — Ematurie diverse.

Prima di finire non faremo che richiamare alla memoria le emorragie dovute a certe condizioni particolari dell'organismo ancòra mal determinate, come l'emofilia, la leucocitemia, le emorragie supplementari e nevropatiche. Le ematurie della febbre gialla, della peste, dello scorbuto, della porpora emorragica, febbrile o meno, sono nel corso delle malattie, da cui dipendono, degli epifenomeni senza alcuna importanza. A proposito delle congestioni renali e dell'infarto del rene, noteremo nei relativi capitoli le leggiere ematurie, che vi si osservano talvolta.

Le ematurie prodotte dagli strongili e dal pentastoma sono delle vere rarità. L'ematochiluria, dovuta al *distoma haematobium* ed alla filaria di Wucherer, rappresenta una forma tutta particolare di ematuria, che merita una descrizione a parte.

Le ematurie *suscettibili di cura* sono tutte delle ematurie vescicali per le quali bisogna rimandare ai trattati speciali. Durante lo svolgimento di questo capitolo, abbiamo fatto menzione di alcune delle indicazioni e delle contro-indicazioni del cateterismo. Ricorderemo con insistenza che non si deve intervenire che nel caso in cui la vescica ripiena di coaguli non può svuotarsi; allora verrà sbarazzata per mezzo di una grossa sonda, stando l'ammalato coricato. Una mano applicata al basso ventre renderà mobili i coaguli; si otterrà lo spostamento dei grumi sanguigni per mezzo della tosse, ed al bisogno s'impiegherà una siringa a larga cannula, facendo delle forti e brusche aspirazioni. Spesso il riposo assoluto, delle bibite abbondanti, e delle preparazioni antiemorragiche saranno sufficienti per liberare la vescica. Dopo la crisi, deve essere eseguito il cateterismo qualora vi siano ragioni per credere all'esistenza di un calcolo. Infine, nei casi più gravi e più urgenti, non bisogna mai dimenticare, dice Guyon, che " la potenza emostatica dell'apertura del corpo della vescica dalla parte dell'ipogastrio „ è un mezzo sicuro. Vi si aggiungerà l'esportazione totale o parziale del tumore.

CAPITOLO V.

DELL'EMOGLOBINURIA

Fra le urine sanguigne bisogna distinguere oggidì due tipi nettamente divisi, giacchè nella loro storia non hanno nulla di comune: 1° le urine ematuriche; 2° le urine emoglobinuriche.

L'emoglobinuria è caratterizzata dalla presenza dell'emoglobina nell'urina. Questa sostanza vi si trova allo stato di soluzione. L'urina contiene anche dell'albumina, ma, ciò che è essenziale, non vi si osservano mai dei globuli sanguigni, se non in numero insignificante.

La clinica e l'esperienza hanno permesso di riconoscere nell'emoglobinuria tre varietà: A. L'emoglobinuria detta parossistica od essenziale. — B. L'emoglobinuria sintomatica delle malattie generali. — C. L'emoglobinuria tossica e sperimentale.

La prima e l'ultima di queste forme hanno un'importanza capitale. La seconda è più rara e di minore interesse.

Quella che i medici hanno più frequentemente occasione di osservare si è l'emoglobinuria parossistica. È quindi da questa che si preferisce d'incominciare la descrizione dell'emoglobinuria.

A. Dell'Emoglobinuria parossistica — Emoglobinuria a frigore.

Si è a G. Harley che si devono le prime indicazioni intorno a questa malattia che egli chiama *intermittens haematuria* (1).

Fatti analoghi furono subito pubblicati in Inghilterra da Dickinson, Gull (*intermittent haematinuria*); Murchison, Pavy (*paroxysmal haematuria*); Hassal (*winter haematuria*) (1865); Thudicum (*intermittens cruenturesis*); Warburton Begbie (1875); W. Roberts (*paroxysmal haematinuria*) (2).

In Germania compaiono le osservazioni di Kobert (3) e Lichtheim (*periodische Haemoglobinurie*), di Kussner (4) (*paroxysmal Haemoglobinurie*). I lavori di Murri [Orsi, Silvestrini, Maragliano, Zeni, Mannino, Queirolo, Bastianelli, Rossoni, ecc.] in Italia, di Clément (5), Lépine (6) e Ramlot (7) in Francia completano la storia dell'emoglobinuria fino alla pubblicazione dell'osservazione di Mesnet (8), in cui si contengono tutte queste indicazioni.

Secondo Mesnet alla denominazione di emoglobinuria parossistica si deve sostituire quella di emoglobinuria *a frigore*, che è in più stretto rapporto coll'eziologia e coi caratteri di questa affezione. La sua osservazione dimostra infatti in modo perentorio che la crisi, ossia l'accesso d'emoglobinuria, può essere provocato a volontà, sottoponendo l'ammalato all'azione del freddo. Se si deve adunque riconoscere l'esistenza di una emoglobinuria parossistica, periodica, di una ematinuria invernale, non bisogna dimenticare che in questa malattia il passaggio dell'emoglobina nell'urina è un sintoma accidentale, transitorio, dipendente da una ben determinata causa, dall'impressione del freddo. Vedremo più avanti però che il freddo non è il solo fattore che determini l'accesso.

Descrizione dell'accesso. — Non vi è nulla di più chiaro e di meglio stabilito della sintomatologia di questa singolare affezione.

L'ammalato di Mesnet raccontava che, tre anni prima, con sua grande sorpresa, s'avvide di emettere delle urine colorate come il vino rosso. Non avendo provato malessere alcuno, non si diede pensiero di questa indisposizione. Più tardi notò che il fenomeno si rinnovava invariabilmente ogniqualvolta egli subiva l'impressione del freddo, e specialmente del freddo ai piedi. Durante l'estate, questo accidente non sopravveniva; nell'inverno invece

---

(1) *Med.-ch. Trans.*, LXVIII, 1864, p. 161.

(2) W. Roberts, Paroxysmal Hæmatinuria in *Reynold's system of Medicine*, t. V, 1879.

(3) *Berl. klin. Woch.*, 1878.

(4) *Deutsche med. Woch.*, 1879.

(5) *Lyon médical*, 1880.

(6) *Revue mens.*, 1880.

(7) Ramlot, *Revue mens.*, 1880.

(8) De l'hémoglobinurie *a frigore; Arch. de Méd.*, 1881. [Citiamo ancora il lavoro di F. Chwosteck: Ueber das Wesen der Paroxysmalen Hämoglobinurie, 1894, nel quale si trova raccolta abbastanza fedelmente la letteratura dell'argomento, e si portano nuovi esperimenti in appoggio alla teoria emessa dal Murri sull'emoglobinuria da freddo (S.)].

era frequente; l'ammalato tuttavia poteva sottrarvisi, non alzandosi dal letto ed evitando con cura ogni occasione di raffreddamento. Il giorno del suo ingresso all'ospedale le urine erano chiare, limpide, non contenendo nè globuli sanguigni nè albumina. Il giorno seguente, dopo essere stato esposto al freddo con una temperatura di 0°, risentì in capo a 15, 20 minuti una sensazione molto accentuata di freddo ai piedi, dei leggeri brividi, una cefalea assai intensa accompagnata da stato semivertiginoso, un dolore che ricordava una costrizione all'epigastrio, un malessere generale con leggero torpore, ma senza nausee nè vomiti.

La temperatura presa prima dell'accesso era di 36° e durante la crisi di 38°. L'ammalato ritornò nel letto, che non lasciò per tutta la giornata, ed emise ad ogni ora una piccola quantità di urina, per seguirne le modificazioni.

L'urina, emessa dopo una mezz'ora d'esposizione al freddo e dopo i sintomi generali notati, era molto rosea, traslucida, colore di vino di Bordeaux. Esaminata allo spettroscopio (Hayem), dava assai chiaramente le linee spettrali dell'emoglobina, mentre il microscopio non vi scopriva traccia alcuna di globuli sanguigni. L'urina conteneva abbondante albumina. Due ore dopo l'urina era molto più rossa e più oscura che la prima, colore vino di Malaga; questa tinta si mantenne nelle ore seguenti, poi cominciò ad impallidire, ridivenne rosso vino di Bordeaux, e verso la fine della giornata le urine avevano ripreso il loro colore naturale, al tempo stesso che era scomparsa l'albuminuria.

Nell'ammalato in questione, l'esperienza si ripetè a cinque diverse riprese nello spazio di un mese e mezzo; il risultato fu sempre identico.

Questo accesso così caratteristico nel suo svolgimento si riprodusse con qualche gradazione quasi in tutti gli ammalati che furono osservati con cura. È quasi sempre in seguito ad un raffreddamento che in un uomo di media età, dai venti ai quarant'anni, si manifesta la crisi, qualche volta si ha la crisi dopo una marcia prolungata, molto più raramente senza causa apprezzabile. Il brivido può essere assai violento, ed è sempre accompagnato da un sentimento di grande malessere e di stanchezza con dolori al dorso, alla regione lombare ed alle coscie. La faccia è pallida, le labbra cianotiche, il corpo sembra freddo, ma la temperatura si alza ben presto, allorchè l'ammalato è posto a letto; prima di porsi a letto, il termometro indica una differenza fra la sensazione che si prova alla mano e la temperatura centrale, la quale si alza fino a 39°,5. Allora il volto si anima.

Se l'accesso è stato violento, o se l'ammalato è stato per più giorni esposto a dei raffreddamenti successivi, le urine possono offrire la colorazione del vino di Porto; assai scarse al principio, aumentano e possono oltrepassare i due o anche i tre litri man mano che la loro tinta si rischiara, quando ridiventano normali. Le sensazioni di stanchezza e di addolentamento sussistono anche quando la maggior parte degli altri segni sono da lungo tempo scomparsi. Tali sono i casi comuni di media intensità; ma accanto ad essi si può osservare nello stesso soggetto una serie di accessi di varia intensità. Gli uni, veri accessi abortiti, sono caratterizzati da qualche brivido, qualche sbadiglio, un leggero addolentamento, una o due emissioni di urine albuminose ma non colorate (Giraudeau) (1). In alcuni accessi intensi si è osservata la produzione dell'orticaria e della porpora, l'ingrossamento della milza e del fegato con sensazioni dolorose che s'accrescono alla pressione su questi organi, la comparsa di un ittero più o meno intenso, che non è accompagnato dalla

(1) GIRAUDEAU, De l'hémoglobinurie paroxystique in *Arch. gén. de Méd.*, 1889.

presenza di bile nell'urina, ittero emafeico, che sovente continua anche dopo la scomparsa degli altri sintomi.

Gli ammalati, che, sotto l'influenza della causa più leggera, sono soggetti a presentare accessi di emoglobinuria, possono da un momento all'altro essere presi da una crisi violenta come quella della quale abbiamo parlato. L'osservazione mostra tuttavia che nelle persone più predisposte si possono regolare gli accessi, esponendole al freddo per un tempo più o meno lungo, o riscaldandole più o meno rapidamente, allorchè la crisi è incominciata (Mackensie, Kuessner).

Si poterono anche produrre delle emoglobinurie parziali per modo di dire, immergendo una porzione di arto ed anche un solo dito in una mescolanza refrigerante. Quest'ordine di fatti sono stati invocati in favore della teoria dell'*emoglobinemia*, della quale parleremo ben presto.

Subito dopo gli accessi e per qualche giorno gli ammalati hanno una faccia pallida, giallognola, anemica. La tinta giallastra non persiste per lungo tempo, ma la pelle è sempre un po' pallida (Mesnet), specialmente quando gli accessi sono separati da leggeri intervalli. Esistono talvolta dei rumori di soffio al cuore, una tendenza alla stanchezza ed all' affanno di respiro. Gli individui soggetti a queste crisi hanno poca inclinazione per il lavoro, perchè sanno molto bene di non poter sostenere a lungo uno sforzo.

È raro che l'accesso sia unico, esso si riproduce quasi sempre dopo diversi mesi di distanza, e la causa che vi ha dato origine è la stessa che ne provoca il ritorno. La durata della malattia è indeterminata, essa può guarire spontaneamente allorchè ogni cura è riuscita vana. Tuttavia pare che si sieno ottenuti dei successi, sottoponendo gli ammalati ad una cura generale, quando la malaria o la sifilide [Murri] sembravano esserne la causa (Dieulafoy).

Caratteri dell'urina. — L'anormale colorazione dell'urina è il sintoma che ha fatto scoprire l'emoglobinuria. Spesso infatti i sintomi generali possono mancare affatto ed apparire il cambiamento così particolare delle urine. In Inghilterra queste urine sono state paragonate al vino di Porto, di Xeres, all'indaco, alla fuliggine, al porter (Hénocque) (1); in Francia, in Germania e in Italia si paragonarono al caffè, al cioccolatte, o più semplicemente ai colori che variano dal rosso schietto al rosso bruno carico, e che possono per una serie di gradazioni raggiungere il bruno nero per ritornare poi alla colorazione normale (Mesnet). L'intensità della colorazione corrisponde alla quantità d'emoglobina contenuta nell'urina (Du Cazal e Murri). Non si osservano sempre le due serie ascendente e discendente di colorazioni notate da Mesnet nell'emoglobinuria provocata. Il *maximum* di colorazione può essere raggiunto assai rapidamente, ed allora non si assiste che al periodo di discesa e di decolorazione (Du Cazal, Rosenbach, Barrion). Tutti i medici hanno notato la mancanza di trasparenza delle urine, e la formazione di un deposito brunastro, quando sono lasciate in riposo.

L'urina in generale è acida (Hayem, Hénocque). Le reazioni ottenute colla tintura di guaiaco e col reattivo di Heller, sufficienti a dimostrare la presenza di una materia colorante derivata dal sangue, non permettono di conoscere sotto quale stato chimico si trovi la materia colorante in sospensione.

Dopo i tentativi di Gull, Harley, Greenhow, Robert, si credette di potere stabilire la dissoluzione dell' ematina, e non è che nel 1872 che Scheidlen

(1) HÉNOCQUE, art. HÉMOGLOBINURIE; *Dict. encycl. des sciences médicales.*

affermò la presenza dell'emoglobina, appoggiandosi sui caratteri spettroscopici della sostanza disciolta.

Questo autore infatti ha osservato e descritto le due strie dell'ossiemoglobina nell'urina di un ammalato, e di più la trasformazione di queste due strie in una stria unica di emoglobina ridotta per effetto del solfuro d'ammonio; infine ha notato l'azione dell'ossido di carbonio, che determina la comparsa di due nuove strie resistenti al solfidrato d'ammonio, donde ha concluso per la presenza dell'ossiemoglobina e dell'emoglobina ridotta. Tutti gli osservatori hanno verificato questi risultati.

Lavori a noi più vicini hanno stabilito che l'emoglobina poteva alterarsi nell'organismo o spontaneamente o sotto l'influenza dei medicamenti. Essa compare allora nell'urina allo stato di metemoglobina (Mac-Munn). Per questa ragione alcuni autori hanno proposto di dare alla malattia il nome di *metemoglobinuria*. Questo sarebbe un'esagerazione, dice Hénocque, poichè si osservano ambedue le serie di fatti. Si sa che allo spettroscopio la metemoglobina è caratterizzata dalla comparsa di tre striscie, di cui le due estreme corrispondono a quelle dell'ossiemoglobina e la terza, situata fra le due altre, si trova fra C e D dello spettro. In altri termini, fra le due strie collocate fra il giallo ed il giallo verde, ve ne è una terza nel rosso aranciato (1).

Se l'emoglobina si altera ancor di più, si può trovare allo spettroscopio la riduzione dell'ematina e principalmente dell'ematina acida. È probabile che in questi casi vi sieno state delle alterazioni particolari dell'urina avvenute o nella vescica per eccesso d'ossalato, o nell'urina dopo la sua emissione (Hénocque).

È difficile calcolare la quantità di materia colorante contenuta nell'urina. Hayem (oss. di Mesnet) ed Hénocque, in una osservazione di Salle, hanno stimato che l'urina poteva contenere 7 parti di sangue su 100 di urina. Salle accetta la cifra di 12 per 100.

Abbiamo in principio detto che non si aveva mai l'emoglobinuria senza l'albuminuria; questa può precederla e seguirla; l'accompagna sempre. L'urina coagula al calore e all'acido nitrico. Gull credette che fosse della globulina, ma Saundby ha dimostrato che le due albumine del siero esistevano nel precipitato. Certi autori hanno ultimamente sostenuto che l'albuminuria e l'emoglobinuria potevano sostituirsi ed hanno descritto un'albuminuria parossistica che si alterna con degli accessi d'emoglobinuria. Questi due sintomi avrebbero in tali condizioni il medesimo valore clinico. [V. i lavori di Murri citati a pag. 133].

È inutile insistere sulla mancanza di globuli sanguigni nel deposito che si trova nelle urine in riposo. Quando se ne osservano, essi sono tanto poco numerosi e talmente sformati, che rappresentano una quantità trascurabile. Questo carattere sarà sempre sufficiente nei casi dubbi per differenziare l'emoglobinuria dall'ematuria.

Si trova inoltre nell'urina un deposito assai abbondante che si decompone sotto il microscopio in ammassi granulosi amorfi allo stato di polvere, di masse più o meno voluminose, o di cilindri brunastri e granulosi (Harley). Questi possono anche mancare, e non si osservano allora che cilindri jalini. Ponfick ha descritto dei cilindri simili che si trovano nell'urina dopo la trasfusione. La materia granulosa del deposito urinario è brunastra, e contiene talvolta dei cristalli di ematina (Gull), di ematoidina (Neale), o dei cristalli azzurrastri, nerastri, mal definiti, mescolati ad urati ed ossalati. Gli ossalati sono sovente assai

(1) Hénocque, Art. Hémoglobine; *Dict. encyclopédique des sciences médicales.*

abbondanti e qualche autore attribuisce loro una parte importante, se non preponderante, nelle alterazioni della materia colorante e dei globuli del sangue (1).

La densità delle urine è alta; esse sono assai acide per i sali che contengono; l'urea oltrepassa qualche volta la cifra normale e la quantità di urina emessa in un giorno può, dopo l'accesso, arrivare ai due o tre litri. Secondo Hénocque, nè la presenza fortuita della bile, nè la constatazione dell'urobilina hanno grande importanza, poichè non si riscontrano spesso, e sono sempre in piccola quantità.

È stata anche osservata la coesistenza di una nefrite (Lépine, Saundby, Legg), o della litiasi (Sutton, 1878).

Stato del sangue. — Il sangue degli emoglobinurici non presenterebbe, secondo Hayem, niente di particolare nei periodi che stanno tra un accesso e l'altro. Durante la crisi il sangue si coagulerebbe più facilmente ed il coagulo, una volta formato, avrebbe una certa tendenza a ridisciogliersi assai presto (Hayem). Non sembra che il sangue sia più fluido. Si sarebbe potuto *a priori* supporre che gli emoglobinurici fossero degli emofilici. L'osservazione non giustifica questa idea; tutt'al più è stato notato che durante gli accessi l'applicazione di ventose poteva provocare degli scoli di sangue assai considerevoli.

Certi autori hanno trovato che i globuli rossi erano sformati, irregolari, che non presentavano più la tendenza a disporsi in pile, ed erano assai vulnerabili (Murri e Boas). Hayem al contrario (oss. di Mesnet) non ha veduto nulla di simile, ma durante le crisi il sangue offre i caratteri attenuati del sangue flemmasico, vale a dire un leggero inspessimento del reticolo fibrinoso ed una particolare disposizione delle pile delle emazie. Infine al momento della perdita dell'emoglobina, si osserva un leggero aumento dei globuli bianchi, una diminuzione assai sensibile dei globuli rossi, e due giorni dopo, abbondanza di ematoblasti e di globuli nani che indicano una iperattività nell'evoluzione del sangue, sproporzionata alla perdita apparente subìta dall'organismo.

Tutti gli autori che hanno studiato questa questione, hanno constatato la notevole diminuzione dei globuli rossi durante l'accesso, e la loro rapida ricostituzione, una volta che questo è cessato (Clément, Lépine, Goetz).

Infine intorno alla questione tanto controversa dell'emoglobinemia, è da dirsi che in qualche osservazione è stato notato il dissolversi dell'emoglobina nel siero. Kuessner l'ha notato in 6 accessi; Stolnikoff, Du Cazal, hanno riferito casi analoghi, Boas pure. Hayem trova nel siero l'ossiemoglobina, ma in proporzione sensibilmente uguale durante gli accessi e nei loro intervalli. Hénocque fuori delle crisi trova nel siero l'1 per 100 di ossiemoglobina, e durante l'accesso almeno il 2 per 100; Lichtheim, Flischer hanno riscontrato l'emoglobina nel siero di sangue, proveniente da ventose scarificate.

B. — Emoglobinurie sintomatiche di malattie generali.

Emoglobinuria nella malaria — Febbre biliosa emoglobinurica.

Secondo Kelsch e Kiener, la febbre biliosa emoglobinurica spesse volte è grave e corrisponde ad una forte intossicazione. Gli individui nei quali si

---

(1) A. Boursier, Gravelle oxalique et hémoglobinurie paroxystique ou *a frigore; Ann. des mal. des org. gén.-ur.*, 1892.

sviluppa sono quasi sempre persone da lungo tempo inferme, da lungo tempo febbricitanti e cachettici. Essa si avvicina adunque fino ad un certo punto all'albuminuria parossistica, alla produzione della quale molti osservatori credono sia indispensabile una profonda modificazione dell'organismo. Certi medici di marina inoltre presumono che l'emoglobinuria malarica risulti dall'azione combinata del freddo e del miasma palustre (Corre). Rara in Algeria, essa non si osserva che nella zona tropicale dei tre continenti; al Senegal e al Gabon entrerebbe per un terzo nella mortalità generale da malaria. Non è che eccezionalmente che degli ammalati ritornati dalle colonie hanno avuto degli accessi emoglobinurici in Francia. Kelsch e Kiener ne citano un caso proveniente dal Senegal; Rouvier, di Montpellier, un altro dal Gabon.

Sintomi. — La febbre biliosa emoglobinurica si presenta sotto la forma leggera o sotto la forma grave. Nella *forma leggera* si vede per esempio un ammalato presentare un accesso che in generale comincia al mattino ed è preceduto da un violento brivido; ben presto sopravvengono dei vomiti alimentari quindi biliosi, che continuano per tutto il dopo-mezzogiorno. Verso tre ore, emissione di una urina chiara poco colorata; a cinque ore, al momento dell'acme, temperatura di 41°,4 con emissione di urina color caffè nero, che dà allo spettroscopio le due linee dell'ossiemoglobina e lascia depositare una materia granulosa giallastra, contenente un piccolo numero di globuli rossi.

L'accesso emoglobinurico è raramente isolato, è generalmente preceduto da qualche accesso semplice o bilioso. La durata di ciascun accesso non oltrepassa le dodici o trentasei ore, vale a dire la durata di un accesso ordinario. L'*emoglobinuria* si manifesta ordinariamente al tempo stesso che la febbre, ma può anticipare o ritardare sull'inizio del brivido; essa raggiunge il suo *maximum* d'intensità durante lo stadio di calore e decresce o cessa bruscamente durante la defervescenza; il giorno dopo l'accesso, l'urina qualche volta contiene ancora dell'emoglobina. I fenomeni biliosi sono in generale molto intensi; quasi sempre, al tempo stesso che i vomiti, si hanno delle scariche biliose, l'ittero diventa evidente, ed un'algia alla colonna lombare, che si irradia lungo il tragitto degli ureteri, ci dà l'indizio di una forte congestione renale.

Corre ha osservato nelle urine la gamma ascendente e la discendente; le urine contengono durante l'accesso del pigmento biliare, che si riconosce difficilmente quando le urine sono oscure, dell'urobilina, e dell'albumina che scompare al tempo stesso che l'emoglobinuria. Nel deposito urinario si trovano dei sedimenti grigio-rossastri. Il microscopio vi scopre dei cilindri jalini ed una sostanza granulosa giallastra o brunastra in istrato assai spesso, libera od aderente ai cilindri ed anche incorporata alla loro sostanza.

La *forma grave* presenta diverse varietà: 1° nella forma grave ordinaria la febbre una volta manifestatasi dopo il primo accesso e dopo la comparsa della rachialgia, dell'emoglobinuria e dei vomiti, piglia il carattere subcontinuo o remittente. I vomiti diventano verde-erba, nerastri, aumentano di frequenza, l'ittero è molto più carico, la diarrea è incessante, le urine sono nere, e la morte sopraggiunge col collasso; 2° in una seconda varietà le urine cessano completamente, l'*anuria* è assoluta e l'ammalato muore dopo un sol giorno, qualche volta dopo qualche ora (forma siderante, fulminante); 3° in una terza forma, detta uremica, dopo un primo accesso emoglobinurico, si vede l'urina diminuire e diventare fortemente albuminosa, il suo contenuto in urea è debole. Avvenuto un nuovo accesso emoglobinurico, la quantità di urea diminuisce sempre più e così di seguito. Le forze dell'ammalato vengono gradatamente

a mancare, la lingua si fa secca, i vomiti biliosi diventano abbondanti; si hanno di quando in quando accessi di cefalea con pesantezza al capo, o di dispnea senza causa materiale; l'intelligenza si altera, l'ammalato si fa sonnolento, presenta un delirio calmo, poi compaiono dei movimenti convulsivi, e la morte sopravviene nel coma. La durata di questa forma, secondo tre osservazioni prese da Kelsch e Kiener, è di diciassette, ventidue, ventitrè giorni. In uno di questi casi, i reni molli, voluminosi, biancastri, sparsi di macchie color dell'acajou, pesavano l'uno 510 grammi, l'altro 530 grammi.

L'esame spettroscopico dimostra in tutti questi casi che la materia colorante contenuta nell'urina è l'emoglobina (Corre, De Karamitsas, Kelsch e Kiener, Venturini), ma la presenza dell'emoglobina non basta, secondo Kelsch e Kiener, per darci ragione delle colorazioni brune o nere, poichè la mescolanza all'urina di una soluzione concentrata d'emoglobina non le produce punto. Ed infatti, secondo essi, nell'urina, oltre la metemoglobina, si trova dell'ematina, una gran quantità di materia colorante biliare, dell'urobilina (Venturini) e nel deposito una sostanza granulosa, assai abbondante, di color grigio-bruno e di natura indeterminata.

Questa materia pigmentare amorfa si osserva nel rene all'autopsia; la colorazione degli organi varia dal rosso-bruno fosco al giallo-bruno chiaro o color caffè e latte; quando la loro colorazione non è molto accentuata, si vedono alla superficie delle macchie pigmentate assai nette che dànno all'organo un aspetto picchiettato, e che Pellarin aveva preso per echimosi. Le sezioni fattevi per l'esame istologico sono brunastre, fosche ed opache, le lesioni sono molto pronunciate a livello dei *tubi secretori* e dei *rami larghi* dell'ansa di Henle.

L'opacità delle cellule è dovuta all'infiltrazione nel protoplasma di una sostanza colorante diffusa e da granulazioni pigmentate, che l'azione della potassa rende più evidenti e che solo i forti ingrandimenti permettono talvolta di osservare. Vi sono inoltre delle lesioni cellulari multiple con secrezioni jaline nei tubi. Si osserva anche una polvere fina o granulosa, che ostruisce i tubi, dello stesso aspetto del pigmento. Allorchè l'emoglobinuria è stata abbondante, queste granulazioni raggiungono il diametro d'un globulo sanguigno, anche nell'interno delle cellule. I glomeruli non contengono punto del pigmento, se non eccezionalmente ed allo stato di polvere tenuissima. Le emorragie nei tubi collettori e le lesioni infiammatorie non si osservano che nei casi in cui la malattia ha una durata relativamente lunga ed è stata preceduta da una forte eliminazione di emoglobina. " Da questo si può concludere che essa, più che dall'azione sul rene del veleno palustre, dipende dall'irritazione prodotta nella ghiandola dal passaggio dell'emoglobina e dei suoi derivati; opinione questa confermata d'altra parte dall'esistenza di lesioni analoghe, constatate da diversi osservatori negli avvelenamenti cogli agenti distruttori dei globuli rossi „ (Kelsch e Kiener). L'emoglobina e la metemoglobina assalirebbero le cellule allo stato di materia colorante diffusa; sotto l'influenza di un'elaborazione che si compie nel protoplasma, queste sostanze solubili precipiterebbero sotto forma di pigmento.

C. — Emoglobinuria sperimentale da veleno. Patogenesi dell'emoglobinuria.

Si sa che allo stato normale l'emoglobina è intimamente legata ai globuli rossi. Se, seguendo l'esempio di Hermann, Kühne, Leyden, si inietta nel sangue

dell'acqua, dell'emoglobina disciolta o degli acidi biliari, l'emoglobina libera che risulta da questa operazione si trasforma nel sangue in materia colorante biliare. Il fegato eliminerebbe questa emoglobina trasformata, ed a seconda della sua quantità, vi sarebbe o no policolia (Tarchanoff). Ponfick (1) in una serie di Memorie studia la decolorazione e la frammentazione dei globuli sanguigni. In un importante lavoro sulla trasfusione egli stabilisce che non vi è sempre emoglobinuria; se la distruzione dei globuli oltrepassa un certo punto, i canali uriniferi restano occlusi dai detriti dei globuli tanto numerosi, così che ne risulta l'anuria. Quando al contrario l'emoglobina disciolta nel sangue si trova in piccola quantità, essa è distrutta nell'organismo, e non compare nelle urine; è questa una specie di emoglobinemia latente che si osserva nelle scottature e negli avvelenamenti con certi funghi. Finchè la distruzione dei globuli non ha raggiunto un certo grado, senza essere massiva, poichè in questo caso si manifesta l'anuria, la milza ed il midollo delle ossa si impadroniscono dei detriti globulari, li elaborano e li trasformano in pigmento. Ad un grado medio di alterazione del sangue, gli organi distruttori sono insufficienti per la riduzione dell'emoglobina totale e tutti gli altri organi entrano in giuoco, e perciò si osserva l'emoglobinuria con oliguria o anuria e ittero. Avendo certi autori notato la produzione dell'emoglobinuria in diverse malattie infettive, come il tifo, la scarlattina, ed altri in seguito ad avvelenamento per acido fenico, idrogeno arsenicale, clorato di potassa (Marchand), acido pirogallico (Neisser); Ponfick è ritornato sulla questione (2) e sostiene che tutte le sostanze che agiscono sul sangue, qualunque sia il modo d'introduzione (iniezione intravenosa, sotto-cutanea, ingestione per lo stomaco, assorbimento per le vie aeree), determinano sia la frammentazione dei globuli che sono eliminati allo stato di ammassi, e si riducono ulteriormente negli organi, in cui stanno come in riserva, sia la dissoluzione dell'emoglobina che abbandona il globulo. Questa emoglobina rappresenta una sostanza straniera che deve esser eliminata.

Nei casi leggeri, allorchè i globuli sono frammentati, le piccole masse che risultano dalla loro frammentazione, sono riprese dalla milza, la quale costituisce un tumore *spodogeno* (σπόδος, feccia, scoria); il lavoro di riduzione della milza si esaurisce in poche settimane. Se al contrario è l'emoglobina disciolta che predomina, il primo emuntorio è il fegato, che secerne una bile ricchissima di materia colorante.

Al secondo grado di intossicazione, allorchè l'emoglobina disciolta è in proporzione assai forte, compare l'emoglobinuria. Ad un *grado ancor più elevato* l'obliterazione dei tubuli è tanto estesa, che l'anuria ne è la conseguenza malgrado le valide contrazioni cardiache, e la morte è il risultato della ritenzione dell'emoglobina e suoi derivati unita a quella dei prodotti della escrezione urinaria. In queste condizioni si ha l'ittero. Tutte le volte che l'agente distruttore dei globuli ha posto in libertà una quantità d'emoglobina maggiore di quella che il fegato, la milza ed i reni possano elaborare ed eliminare in un dato tempo, l'emoglobina si trasforma tosto in metemoglobina ed in ematina, poi in materia colorante biliare che si fissa nei tessuti.

Stadelmann (3) suppone che nell'avvelenamento per toluilendiamina l'ittero

---

(1) Ponfick, Experimentelle Beiträge zur Lehre von der Transfusion; *Virchow's Archiv* e *Berlin. klin. Woch.*, 1876 e 1877; *Virchow's Archiv*, 1882.

(2) Ponfick, Ueber Hämoglobinurie und ihre Folgen; *Berl. klin. Woch.*, 1883.

(3) Stadelmann, Das Toluylendiamin und seine Wirkung auf den Thierkörper; *Arch. für exp. Path. und Pharm.*

che si osserva, sia un ittero da assorbimento dovuto all'ingombro dei canalicoli prodotto da una bile troppo densa. Afanassiew (1) fece di questa intossicazione uno studio assai completo, confermando i risultati di Stadelmann. Quanto alla questione dell'emoglobinuria in generale egli accetta la divisione degli agenti distruttori in due classi come Ponfick; si separa però da lui col dire che i globuli frammentati possono essere utilizzati tanto dal fegato quanto dalla milza e che ne risulta policolia e ittero. Avverrebbe così nelle forme gravi di avvelenamento per toluilendiamina; l'emoglobina disciolta non produrrebbe mai l'ittero. L'acido pirogallico produrrebbe talvolta la frammentazione, talvolta l'emoglobinemia semplice. Engel e Kiener hanno dimostrato che questa divisione era troppo schematica, e che collo stesso agente, la toluilendiamina, a seconda delle dosi impiegate e della specie animale in esperienza, i residui pigmentari sono diversi e che gli organi in cui essi sono elaborati partecipano più o meno al lavoro riduttore.

Dalle esperienze precedenti, dai lavori complementari di Marchand, Lebedeff, Beneczù e specialmente di Litten, risulta che in tutti i casi in cui l'emoglobinemia è intensa, il fegato, la milza, il midollo delle ossa dànno il loro contributo per la riduzione dei globuli frammentati o dell'emoglobina distrutta.

Essi dicono tutti che l'eccesso di emoglobina passa attraverso il rene, ma che per ciò occorre che il siero contenga l'emoglobina in soluzione sufficientemente concentrata. D'altra parte colla semplice iniezione di emoglobina nel sangue si può osservare un accumulo di emoglobina allo stato di coagulo nei canalicoli della sostanza midollare (Litten). In tutte le circostanze in cui l'emoglobinuria è in corso, in seguito ad intossicazione da jodio, da glicerina, da clorato di potassa, da idrogeno arsenicale, si osservano lesioni renali tanto più accentuate quanto più l'emoglobinemia è intensa. Insomma, dice Hénocque, le lesioni renali evidentemente sono la conseguenza dell'eliminazione dell'emoglobina e non la causa della separazione della stessa, come si era dapprima supposto. Altro fatto importante, e che è utile rammentare, si è che la trasformazione dell'emoglobina in metemoglobina è stata osservata nel sangue in seguito ad avvelenamento col clorato di potassa e coll'acido pirogallico (Marchand). Avviene lo stesso nelle intossicazioni pei nitriti, pei vapori nitrosi e per l'idrogeno arsenicale. La metemoglobina osservata nell'urina da Hoppe-Seyler e Mac Munn spesso adunque preesiste nel sangue e non risulta da una semplice decomposizione *avvenuta nel vaso*, che contiene l'urina.

Patogenesi. — Se confrontiamo i risultati ottenuti nell'emoglobinuria sperimentale coi casi che Kelsch e Kiener e molti medici di marina hanno osservato nella malaria, vediamo numerose analogie tanto nelle alterazioni del sangue, dei reni e nelle modificazioni delle urine quanto nell'insieme dei fenomeni clinici. Tutti con Ponfick concludono che nelle forme leggiere l'emoglobinuria manca e che non si ha se non quando le lesioni del sangue sono state profonde. Per Kelsch e Kiener l'emoglobinuria è sempre il sintoma di una rapida dissoluzione dei globuli rossi, che, come dice Ponfick, corrisponde almeno al sesto della massa totale delle emazie. Affinchè si abbia l'emoglobinuria, la distruzione dei globuli non solamente dev'essere abbondante ma *rapida*.

L'emoglobinuria è un fenomeno di corta durata, essa raggiunge il suo *maximum* in poche ore o anche in pochi istanti; raramente dura più di venti-

(1) Afanassiew, Ueber Icterus und Hæmoglobinurie hervogerufen durch Toluylendiamin: *Zeitsch. für klin. Med.*, 1883, e *Virchow's Archiv*, 1884.

quattro ore, a meno di recidive. Ma, fatto questo di maggior importanza, la distruzione di uno a due milioni di globuli, equivalente al quinto o anche al terzo della massa totale delle emazie, non è punto seguìta da emoglobinuria, allorchè si compie nello spazio di qualche giorno, come si osserva frequentemente nelle gravi febbri remittenti. Una volta costituitasi l'emoglobinuria, a seconda dell'importanza della distruzione globulare, la funzione del rene può essere più o meno compromessa. Quando in principio si forma una grande quantità di pigmento in modo rapido, il rene, come bene ha osservato Ponfick nelle sue esperienze, può essere completamente ostrutto; è a queste gravi lesioni che corrisponde la forma anurica o siderante della febbre palustre emoglobinurica; nella terza forma, detta uremica, l'iscuria e l'anuria non si stabiliscono che progressivamente dopo una serie di scariche di pigmento.

E. Daleine del.
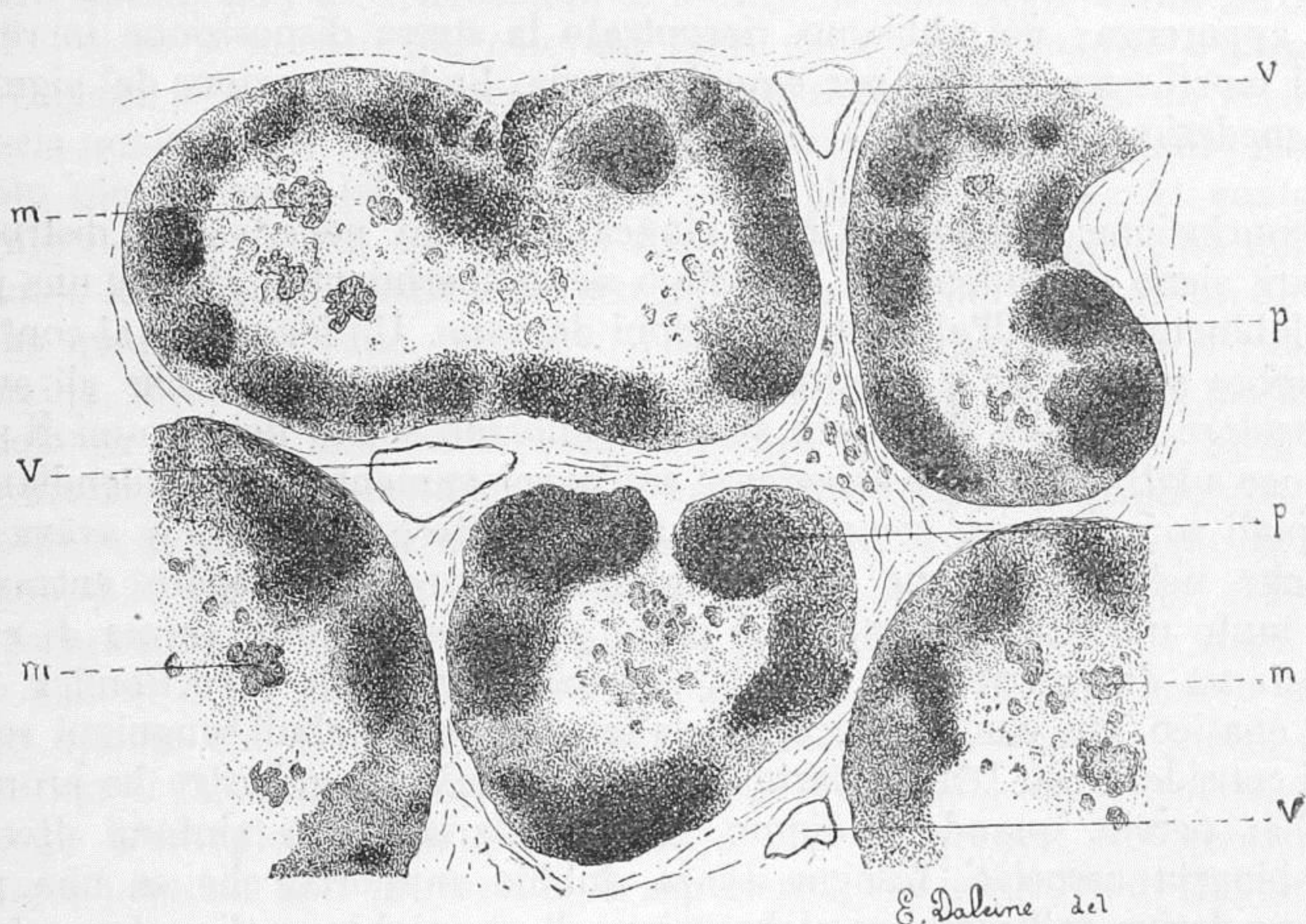
Fig. 1. — *m*, *m*, Masse pigmentari e giallastre, d'apparenza cristallina; *p*, *p*, Ammassi di pigmento amorfo, deposto nell'interno delle cellule allo stato di polvere finissima; V, V, Capillari intertubulari.

La figura 1 rappresenta assai esattamente l'aspetto dei tubi contorti nell'emoglobinuria sintomatica o sperimentale. L'impressione che se ne trae è esattamente conforme alle descrizioni di Ponfick e di Kelsch e Kiener.

Il pigmento non occupa che gli epitelii oscuri dei tubi contorti e dei rami ascendenti dell'ansa di Henle; manca al contrario a livello degli epitelii chiari, del ramo discendente, dei tubi retti e dei tubi collettori. I glomeruli sono pure privi di pigmento. La localizzazione precisa delle lesioni nei tubi secretori indica che il rene ha una parte attiva nell'eliminazione dei detriti pigmentari.

Nelle forme più gravi dell'emoglobinuria l'infiltrazione del pigmento può essere assai pronunciata, cosicchè non sieno più visibili le divisioni fra cellula e cellula ed i nuclei sembrino completamente mascherati da ammassi granulosi di tinta giallo-rossa, o color sepia carico, quasi nero in certi punti (*p*, *p*). Al grado più elevato non si osserva più nessuna delle particolarità dell'istologia normale dei tubi contorti, l'invasione pigmentale è tale che i tubi non sembrano contenere che detriti di globuli rossi e tutti i derivati delle sostanze

coloranti del sangue allo stato amorfo o cristallino. La lesione è talmente grossolana che si potrebbe chiamare traumatica; l'infiltrazione delle cellule è tanto grande che la funzione degli epitelii deve essere istantaneamente sospesa. La figura 1 rappresenta un caso di questo genere. A seconda della gravità delle lesioni si vedono svolgersi le fasi della forma anurica e siderante, o quelle della forma uremica semplice d'una durata più lunga.

Tutti i fatti fino ad oggi osservati conducono alle stesse conclusioni e dimostrano l'importanza del rene come emuntorio e la gravità della prognosi ogniqualvolta il lavoro d'elaborazione che esso deve compiere è troppo considerevole.

Nelle emoglobinurie malariche e sperimentali era stata notata la tinta giallo-camoscio della sostanza corticale e la comparsa di macchie color caffè e latte o fuliggine stemprata, mentre la piramide era di colorito normale. In un'osservazione inedita di Dieulafoy, tutta la regione dei tubi contorti aveva questa apparenza; noi abbiamo riscontrato la stessa disposizione in reni di animali morti senza dubbio per emoglobinuria. La localizzazione del pigmento era la medesima.

In conclusione, quello che non manca giammai nelle estese distruzioni globulari, sieno dipendenti da malaria o sieno sperimentali, si è da una parte l'emoglobinemia e dall'altra le alterazioni del rene. Un fenomeno al contrario che sembra secondario e contingente, si è l'ittero. Ci sembra che gli autori, per discutere il valore di questo sintoma, abbiano scelto dei termini di paragone poco adatti. Dalle sue esperienze sull'avvelenamento per toluilendiamina, nelle quali sopravveniva sempre un manifesto ittero, Afanassiew aveva concluso, che nell'elaborazione dell'emoglobina distrutta, il fegato entrava in azione tanto quanto la milza, ma è certo che questo veleno prima di essere una sostanza distruttrice dei globuli, *citemolitico* come lo dice Ponfick, è un veleno epatico, che non produce serie alterazioni nei globuli sanguigni se non in dosi considerevoli. D'altra parte il veleno del miasma palustre ha proprietà analoghe; perciò, quando vediamo, nella malaria, i due sintomi ittero ed emoglobinuria associati, bisogna senza dubbio supporre, che se una parte dell'ittero deriva dall'eccessiva elaborazione di emoglobina o di metemoglobina da parte del fegato, la più gran parte di questa policolia è dovuta all'azione diretta dell'agente palustre sulla secrezione biliare. Nell'emoglobinuria parossistica, l'emoglobinuria è la rapida conseguenza del colpo di freddo, l'ittero è sempre poco sviluppato e di minore importanza; avviene lo stesso nell'intossicazione per glicerina.

In questa discussione, tutto ciò che è in rapporto colla supposta azione del fegato, ci sembra d'interesse secondario, ma vi sono due grandi serie di fatti clinici e sperimentali che dimostrano che la *emoglobinemia* precede l'*emoglobinuria* e che il passaggio in massa dell'emoglobina attraverso le cellule attive dei tubi ad epitelio scuro, produce delle lesioni renali gravissime (Kelsch e Kiener, Ponfick).

La patogenesi dell'emoglobinuria parossistica è forse diversa da quella che abbiamo esposta? È questo appunto quello che ora dobbiamo esaminare.

Contro la teoria dell'emoglobinemia primitiva è stato obbiettato che spesso la colorazione del siero del sangue non presentava alcuna variazione; in qualche osservazione è stato espressamente notato che il siero era chiaro, leggermente giallastro e citrino. Alcuni autori, come Murri [?!] e Cimballi, non sembra abbiano dato molta importanza alla variazione di colore del siero, poichè pare non si sieno neanche dati la pena di ricercare questa modificazione.

Al contrario Lépine, Rodet e Salle, dopo Ehrlich, hanno osservato l'aspetto *rosso ciliegia* e *lacca* del siero in certi casi d'emoglobinuria parossistica. L'esperienza di Ehrlich tante volte citata, è di un valore incontestabile: fuori dell'accesso, in un ammalato colpito da questa affezione, egli lega alla sua base un dito e l'immerge nell'acqua fredda. Con questo procedimento riesce a determinare un'emoglobinemia locale, parziale, limitata alla rete sanguigna del dito sottoposto all'azione di questa bassa temperatura. Il siero prende l'aspetto di lacca, mentre il sangue delle altre dita resta normale (*a*). Hayem, in due osservazioni, non ha riscontrato i caratteri notati da Ehrlich e crede che la distruzione dei globuli rossi si faccia in *vitro*. D'altra parte, egli dice, se l'emoglobinemia precede l'emoglobinuria, la colorazione del siero dovrebbe sempre essere più forte al momento degli accessi che nel loro intervallo, mentre questo non avviene sempre; inoltre in uno degli esami da lui praticati il siero si mostrò più colorato fuori della crisi. Quando d'altra parte, dice Hayem, si lascia a sè stesso del sangue raccolto durante un accesso e lo si lascia qualche ora in una provetta, si osserva che il siero è tanto più chiaro quanto più lontana dal coagulo è la parte che si esamina. Al contatto del coagulo il siero ha una colorazione rosso-ciliegia, più lungi, vicino alle pareti del tubo, la tinta si avvicina assai sensibilmente alla normale. Allorchè si agita il tubo quattro ore dopo versatovi il sangue, il coagulo centrale si ridiscioglie in totalità, fatto questo, egli dice, che non si osserva in nessuna malattia e la mescolanza prende una tinta rossa uniforme. Questo fenomeno tanto curioso del *ridisciogliersi del coagulo*, se non ha significato alcuno quanto alla produzione dell'emoglobinemia, dimostra che il sangue è alterato e che la modificazione si fa specialmente sentire sulle materie albuminoidi che concorrono alla formazione della fibrina. Il plasma raccolto nell'intervallo degli accessi gode ancora della proprietà di disciogliere i globuli *in vitro*, ma in un grado molto minore che al momento in cui si producono gli accessi. Questa dissoluzione non si fa, secondo Hayem, nel sangue circolante, ma in corrispondenza dei reni. L'emoglobinemia quindi non è che apparente. Noi crediamo che per ogni persona non prevenuta, le esperienze così istruttive di Hayem dimostrino a prima vista che, negli ammalati affetti da emoglobinuria parossistica, vi è una profonda alterazione del sangue, ed il fenomeno del *ridisciogliersi del coagulo*, insieme collo *stato di lacca rosso-ciliegia* scoperto da Ehrlich assume per noi un valore considerevole.

La *teoria renale* difesa da Hayem e A. Robin, e fino ad un certo punto da Lépine, conta partigiani abbastanza numerosi fra gli stranieri: Bartels, Botkin, Eulenburg, Mackenzie, Rosenthal e Rosenbach. Essa si basa su osservazioni poco numerose e a nostro avviso per nulla dimostrative, mentre le lesioni renali consecutive alle intossicazioni sperimentali ed alla malaria sono delle meglio determinate. A proposito di una osservazione di Bucquoy, Hayem tiene un gran conto dell'alterazione del sangue che egli ha contribuito a dimostrare. A. Robin sostiene che si tratta di un processo congestizio da parte del rene, ma la flussione renale sarebbe insufficiente, secondo lui, a provocare l'emoglobinuria. Egli vi fa intervenire, per ispiegarla, un'alterazione generale della nutrizione, della quale forse l'inanizione progressiva, un eccesso di disas-

(*a*) [Questo esperimento era già stato fatto e pubblicato più di un anno prima dal nostro Murri, che l'autore accusa ingiustamente di negligenza a pag. 130, e Chwostek (Ueber das Wesen der Paroscysmalen Haemoglobinurie, 1894) dimostrò non essere necessaria l'azione del freddo, essendo sufficiente a produrre il fenomeno il disturbo di circolazione consecutivo alla legatura del dito (S.)].

similazione delle materie azotate, il reumatismo, la sifilide, la malaria, ed altre condizioni ancora mal stabilite spiegherebbero la permanenza. Conviene forse arrestarsi alla teoria di Van Rossen, il quale crede che la separazione dell'*emoglobina avvenga nella vescica?*

Come fa notare Giraudeaux, ricordando delle esperienze personali intorno alla distruzione dei globuli rossi nelle urine fermentate, non è a questa causa che Van Rossen attribuisce la distruzione delle emazie (poichè questa dissoluzione non può farsi nell'intervallo fra due emissioni di urina), ma bensì alla presenza in eccesso degli ossalati. Ora, se ad una urina emoglobinica, carica di ossalati, si aggiunge del sangue in natura, i globuli in questo contenuti non si sciolgono (Murri) ed inversamente, allorchè ad un'urina ematurica si aggiunge una quantità di ossalati equivalente a quella contenuta nell'urina degli emoglobinurici, i globuli rossi dell'urina ematurica non si sciolgono che in piccola quantità e lentissimamente. Boursier ha citato un'osservazione di renella ossalica con emoglobinuria, ma l'ammalato era al tempo stesso sifilitico; dopo quindici giorni di cura col sciroppo di Gibert, l'ammalato risentì un malessere con brivido che non fu punto seguìto da emoglobinuria; egli era adunque in via di guarigione.

Come riassunto di questa lunga discussione diremo che anche nell'emoglobinuria parossistica, tutto sembra provare che si tratti di un accidente nel corso di una malattia generale, ovvero di una profonda modificazione della crasi sanguigna. Le ricerche di Ehrlich e di Hayem lo provano. L'emoglobinemia non può essere stabilita su osservazioni abbastanza numerose, ma la fragilità del sangue è uno dei punti meglio stabiliti di questa singolare affezione. Un tale risultato potrebbe forse sorprendere, quando si sa dall'eziologia che quasi tutti gli ammalati, nei quali è stata osservata l'emoglobinuria, sono vecchi sifilitici, malarici, o reumatizzanti? La sifilide è stata osservata in 15 delle 33 osservazioni di Murri. Le osservazioni di Mesnet, di Millard, delle quali l'esame ematologico è dovuto ad Hayem, quelle di Boursier, una di Arnould, una di Goetz, una di Brunelle, sei di Copenian, notano espressamente gli antecedenti sifilitici dei loro ammalati.

È oramai stabilito che l'emoglobinuria non si osserva che negli ammalati profondamente debilitati. In essi la nutrizione generale è da lunghi anni pervertita, i globuli sanguigni in particolare presentano una vulnerabilità estrema ai processi di distruzione. L'emoglobina è senza dubbio incorporata ai globuli in modo instabile; si comprende allora che sotto l'influenza di un traumatismo violento come un colpo di freddo, od in seguito a fatiche eccessive, la resistenza dei globuli rossi diminuisca ancor più e si costituisca l'emoglobinemia.

[Prima di passare ad altro capitolo, stimiamo utile di riferire, il più brevemente che ci sarà possibile, i concetti di A. Murri sulla forma che egli ha chiamato col nome di emoglobinuria da freddo, poichè le sue idee differiscono assai da quelle esposte nel testo, e meritano di essere conosciute, come di persona che istituì le ricerche più diligenti e più minute sull'argomento, del quale certamente si è manifestato, al dire di Chwosteck, il miglior conoscitore; le sue idee sono generalmente abbracciate da quasi tutti in Italia (*a*), come in Germania ed in Inghilterra.

(*a*) Silvestrini (Silvestrini e Conti, Studio clinico ed anatomico sulla malattia di Dressler, Sassari 1880. — Silvestrini, Sull'emoglobino-albuminuria parossistica; *Collezione di letture sulla Medicina,*

Egli pubblicò sulla malattia due lavori che portano il titolo: 1° Della emoglobinuria da freddo (*Rivista clinica di Bologna*, 1879, nn. 2, 4 e 5, 10, 11 e 12; 1880, nn. 2 e 3); 2° Emoglobinuria e sifilide (*Id.*, 1885, nn. 4 e 5). La prima Memoria ha un'importanza capitale non solo per la teoria dell'emoglobinuria, ma anche per quella dell'albuminuria; invitiamo il lettore desideroso di maggior conoscenza a leggerla intieramente, limitandoci a riferire qui le deduzioni a cui l'autore è venuto, in questo lavoro, per rispetto alla malattia in discorso (pagg. 57-58, anno 1880 del Giornale citato).

Ecco quanto egli dice in proposito, concludendo il suo studio:

" *a*) La condizione essenziale della malattia consiste in uno stato morboso degli organi formatori dei globuli rossi, onde alcuni di questi nascono molto meno resistenti dell'ordinario all'azione anche modica del freddo e forse dell'acido carbonico in eccesso.

b) Un secondo elemento morboso s'ha in una condizione d'anormale eccitabilità dei centri dell'azione nervea riflessa sulle fibre vasomotrici.

c) Queste condizioni sono immanenti negli organismi infermi, ma non si fanno palesi che allorquando un'azione perfrigerante stimola i nervi termici delle parti estreme del corpo.

d) A causa dell'anormale reazione dei centri nervosi agli stimoli termici s'allarga l'alveo generale dei vasi ed il circolo del sangue si rallenta.

e) Il rallentamento circolatorio porta che nelle parti del corpo lontane dal cuore e più piccole, meno fornite di tessuti termogenetici e più esposte all'azione perfrigerante, il sangue si raffredda, diventa più ricco d'acido carbonico e in conseguenza i corpuscoli meno resistenti si disfanno entro ai vasi.

f) Questi due effetti morbosi però non si proporzionano sempre nella medesima misura; il rallentamento circolatorio, che è gravissimo in alcuni casi dove il disfacimento dei globuli è scarso, è molto poco in altri; in questi per contro prevale grandemente la dissoluzione globulare.

g) L'emoglobina disciolta nel plasma trapassa per la maggior parte nel secreto dei reni; una piccola parte s'infiltra colla linfa nei tessuti; qualche rara volta ne passano traccie anche nell'interno dell'intestino. Da ciò l'*emoglobinuria*, l'*itterizia ematogena*, rarissimamente l'*enterorragia*.

h) Le due necroscopie finora eseguite non dànno alcuna luce intorno al processo morboso: ciò che se ne sa è fondato soltanto sull'osservazione clinica e sull'induzione fisiologica. Però quelle fornirono la riprova anatomica della stasi renale.

i) Nell'urina non si trova d'ordinario pigmento biliare, perchè, se le cellule epatiche sono sane e il circolo della bile è libero, la bilirubina è più attratta dalle cellule epatiche che dalle renali: solo se la quantità della bilirubina circolante è grande o lo stato del fegato non è affatto normale, si verifica anche nelle itterizie ematogene il passaggio del pigmento biliare nell'urina.

---

serie 2ª, n. 6, Milano 1882, Fr. Vallardi, edit.) però è stato uno dei più strenui oppositori di Murri: egli credeva che la forma descritta dal Murri fosse identica alle forme di emoglobinuria che si osservano nella malaria, nelle malattie esantematiche, ecc., e che " l'emoglobinuria stessa non costituisse un'entità nosologica meritevole di avere un posto a sè nella patologia „. Sosteneva doversi ricercare la causa anatomo-patologica degli accessi di emoglobinuria parossistica sempre in una lesione epatica disseminata ed avente per principale caratteristica la morte della cellula epatica, preceduta da intorbidamento e distruzione nucleare, e seguìta da iperplasia del connettivo intraacinoso; alla epatite parenchimale si aggiungerebbe anche la nefrite tubulare a spiegare la sintomatologia. Questa teoria, sostenuta col brillante ingegno e colla dottrina non comune che tutti riconoscevano nel clinico di Palermo, troppo presto rapito alla scienza, confutata dal Murri stesso, non trovò seguaci.

l) La forma a parossismi dipende unicamente dall'elemento nervoso: parimenti da esso, ma in modo indiretto, dipendono la diminuzione di quantità, il contenuto albuminoso e l'alto peso specifico, che quasi sempre si osservano, quali effetti della stasi renale, nell'urina secreta mentre l'accesso si svolge.

m) Durante il parossismo si ha spesso, ma non sempre, un rapido e grande aumento di termogenesi, che sembra molto proporzionarsi alla quantità dei globuli rossi disfatti.

n) La causa prima dell'anormale condizione degli organi emopoetici restò quasi sempre sconosciuta, ma oggi è posto fuori di dubbio che talvolta devesi attribuire ad un'infezione sifilitica recente od antica.

o) La sola cura efficace fu la mercuriale, ma per ora fu sperimentata solo in pochissimi casi. Le precauzioni igieniche raccomandate come la cura più utile non tolgono la condizione morbosa; solo la rendono latente col tener l'infermo preservato dal freddo, che è l'unica occasione del parossismo.

p) La intera efficacia della cura antisifilitica là dove l'emoglobinuria tiene ragione d'una lue dimostra che colla conoscenza della prima origine della malattia si acquistano anche maggiori probabilità di curarla proficuamente „.

Per quanto riguarda poi la questione se l'emoglobinuria da freddo sia una forma di ammalare che abbia un'esistenza distinta da tutte le altre e per sè indipendente, l'autore fa le sue riserve, non trovando che (fino ad allora) essa abbia i requisiti richiesti da una sana nosologia.

Nella seconda Memoria, nella quale il Murri ritorna a ribadire le sue idee sull'argomento, ampliandole ed appena modificandole lievemente, egli distingue la emoglobinuria parossistica da freddo da altre forme di emoglobinuria che si verificano nelle gravi infezioni, in particolari intossicazioni o che pure possono intervenire come quella ad accessi, ad esempio, la emoglobinuria da malaria: “ Nelle infezioni croniche da malaria, soggiunge, l'accendersi della febbre provoca l'emoglobinuria; nella sifilide (poichè egli attribuisce, come già si disse, alla sifilide l'emoglobinuria cosidetta da freddo) è invece l'emoglobinemia che suscita la febbre „. Per quanto riguarda la prima parte della sua proposizione, si sa ora, specialmente per gli studii di Golgi, che la febbre e la distruzione globulare si devono ad una stessa causa: sono in relazione col ciclo di sviluppo degli ematozoarii della malaria. “ Gli accessi emoglobinurici degli infermi da malaria altro non sono, secondo il Murri, che accessi di acuta infezione rinnovantisi periodicamente; nell'emoglobinuria parossismale esiste invece una condizione costante dell'organismo, per la quale l'accesso è continuamente in potenza, e si attua solo quando si avverano le circostanze integranti. Così gli infermi passano molti mesi di primavera, d'estate e d'autunno quasi fossero risanati, finchè il primo giorno di freddo non rimetta in atto il meccanismo della emoglobinemia „. Ciò nondimeno Murri stesso ammette che vi possano essere forme di passaggio dalla emoglobinuria parossistica da malaria alle altre forme di emoglobinuria parossistica, e cita come esempio l'emoglobinuria che si osserva talora nella malaria, dopo la somministrazione della chinina, forma morbosa che venne clinicamente così bene studiata dal nostro Tomaselli (*a*). Quivi all'infezione malarica, insufficiente a separare dallo

(*a*) Tomaselli ha studiato diligentemente gli effetti del chinino, sotto qualunque forma sia dato, in certi casi di malaria cronica o anche recente, in individui dotati di una particolare idiosincrasia sovente ereditaria. In questi individui egli trovò che la chinina spiega un'azione tossica, provocando l'*ematuria*, e più spesso una *febbre ittero-ematurica*, per cui è necessario sospendere il rimedio. Rimandiamo per più ampii particolari alla sua lettura fatta al 1° Congresso di Medicina in Roma, 1888, che porta per titolo: *La intossicazione chinica o febbre ittero-ematurica da chinino.*

stroma globulare l'emoglobina, si aggiunge l'azione della chinina, inefficace nelle condizioni normali, capace invece in tali casi a portare l'emoglobinemia.

Murri inclina a credere che tutti i casi di emoglobinuria parossistica da freddo siano casi di sifilide acquisita od ereditaria, precessa od in atto, e cerca di dimostrarlo col reperto anatomo-patologico di un caso, che riferisce nella seconda Memoria, a dir vero però, come egli stesso confessa, non troppo dimostrativo forse, se preso isolatamente, molto importante invece se messo in relazione cogli altri casi, che raccoglie in una tabella; nella quale si trovano, di 36 casi di emoglobinuria da freddo, 15 casi di origine certamente sifilitica, 5 in cui la sifilide si asseriva non esistente, 14 nei quali non si parlava di tale malattia, e 2 in cui la diagnosi era dubbia. Altro argomento in favore della origina sifilitica trova l'autore nell'esito in guarigione della malattia in seguito alla cura mercuriale, constatato dopo parecchi anni tuttora persistente, mentre il fatto della recidiva che talora si osserverebbe non sarebbe cosa strana, riscontrandosi sovente lo stesso per altri sintomi della sifilide.

Oltre all'influenza del freddo per provocare l'emoglobinuria, che è la più frequente, Murri ammette che gli accessi possano essere provocati dall'esercizio muscolare, il quale può avvalorare l'azione del freddo (Maragliano), o agire da solo, benchè in un caso egli abbia visto che il movimento muscolare valeva invece a preservare dal freddo e quindi dall'emoglobinuria. La menstruazione, le emozioni vive, il digiuno (nell'osservazione di Maragliano insieme col freddo) possono pure essere dei momenti eziologici per dare origine alla malattia, come del resto si dice nel testo.

Ma questi fatti non modificano il concetto patogenico fondamentale espresso dal Murri: " Si tratta sempre di un meccanismo morboso, il quale non entra in azione che per *occasioni esterne* „, meccanismo non unico, ma duplice, e risultante " da un disordine *costante discrasico* e da uno *intermittente nervoso*. L'elemento nervoso consiste in un'anormale eccitabilità dei centri di riflessione vasomotoria, laonde il congegno potrebbe essere messo in atto tanto da uno stimolo che agisca sui nervi termici della cute (emoglobinuria da freddo) quanto dal cervello (emoglobinuria psichica), o dai nervi muscolari (emoglobinuria da lavoro), o dai nervi dell'utero (emoglobinuria menstruale), o da quelli dello stomaco (emoglobinuria da digiuno) „.

Le osservazioni pletismografiche di Maragliano confermerebbero le vedute del Murri, benchè il pletismografo abbia dimostrato che gli arti rimangono meno voluminosi per tutto l'accesso, contrariamente a quanto aveva ammesso Murri, che i vasi dopo la costrizione iniziale si dilatassero: il fatto che le mani e gli antibracci dell'individuo in osservazione diventavano *cerulei scuri uniformemente* indica, come avverte il Murri, che i capillari dovevano essere più ampii del solito, se la pelle dapprima pallida era poi così fortemente irrigata; del resto il fenomeno potrebbe forse essere vario nei diversi casi e in diverse sedi del corpo.

Un argomento in favore dell'origine vasomotoria della emoglobinuria lo trova il Murri nel fatto che in un ammalato si erano osservati già da sette inverni prima dell'apparire dell'emoglobinuria gravi fenomeni vasomotorii, pei quali egli aveva creduto di congiungere questi disturbi alla malattia di Reynaud; ed infatti ulteriormente vennero da vari autori riferiti casi di asfissia o gangrena delle estremità (prodotta naturalmente da freddo) accompagnati da emoglobinuria.

Non crede il Murri che l'emoglobinemia basti a spiegare l'accesso, appunto per questo fatto che i fenomeni vascolari possono precedere di anni il sintoma

emoglobinuria, e perciò che in molti ammalati egli potè verificare la successione ed il crescendo dei fenomeni seguenti: *impallidimento e raffreddamento della superficie cutanea*, *cianosi*, *oliguria*, *albuminuria*, *emoglobinuria*. Ed il fatto è così assicurato, che è in facoltà del medico arrestare in tali casi l'accesso ai soli fenomeni cutanei o farlo avanzare fino alla più intensa emoglobinuria, per cui è impossibile poter sostenere che l'emoglobina sia causa dei fenomeni vascolari e renali, quando questi e quelli precedono l'emoglobinuria non solo, ma " possono benissimo permanere per anni senza di questa o costituire essi soli tutto l'accesso „.

Per quanto riguarda la dimostrazione dell'elemento discrasico, Murri non accetta l'idea di Mackenzie, Maragliano ed altri, che il rene sia il punto in cui l'emoglobina abbandona lo stroma globulare, ma sostiene invece essere più logica l'ipotesi di una dissoluzione intra-vascolare, dimostrata dalla presenza dell'emoglobina nel plasma durante l'accesso. Egli crede poi, come avea già detto nella prima Memoria, che il fenomeno dell'emoglobinuria abbia una causa complessa, ripetasi cioè e dalla minore resistenza di alcuni globuli, e dalla stasi circolatoria, e dal freddo, ed infine dall'azione dell'acido carbonico. E trovò un fatto sperimentale importantissimo ancora in appoggio alle sue idee, cioè che " non solo i globuli degli emoglobinurici, ma anche quelli dei sifilitici resistono meno del consueto ai forti raffreddamenti „.

Per quanto riguarda l'ittero, esso si spiega abbastanza bene a seconda della maggiore o minor quantità dei globuli rossi, che per la stasi e le altre cause accennate sopra si decompone, ed a seconda della maggiore o minore rapidità, con cui questa dissoluzione della emoglobina avviene; nell'un caso o nell'altro può aversi la prevalenza dell'emoglobinuria, o quella dell'ittero.

Osservazioni recenti di Chwosteck, già citato più sopra, vengono in appoggio alla teoria vasomotoria del Murri. Chwosteck ha ripetuto molte esperienze già fatte prima, sulle quali l'indole del lavoro non mi permette di entrare, e ne ha fatto di nuove interessanti. Egli potè col nitrito d'amile interrompere l'accesso iniziato o anche arrivato all'acme, e riuscì, nel cavallo, animale i cui globuli rossi hanno scarsa resistenza come lo hanno quelli degli emoglobinurici, a provocare l'emoglobinemia colla eccitazione elettrica dei centri vaso-motori del midollo spinale; anche l'urina, che prima era normale, dopo presentava albumina e pigmenti biliari.

In relazione poi alle osservazioni di Murri, Castellino ha trovato che il bicloruro di mercurio aumenta la resistenza dei globuli rossi del sangue, ed ottenne buoni risultati dall'impiego dei preparati mercuriali nella cura delle anemie in generale.

Infine devo soggiungere come i recenti studi dello stesso Murri (L'azione del freddo nelle clorotiche e la fisiopatologia della clorosi; *Policlinico*, anno I, Roma 1894) vengono sempre più a corroborare l'idea già da lui emessa sull'azione emolitica di questo agente fisico (S.)].

CAPITOLO VI.

DELLA CONGESTIONE RENALE

I.

CONGESTIONE RENALE ACUTA

La congestione renale acuta non deve essere considerata come il primo grado della nefrite, ma come uno stato particolare di dilatazione vascolare generalizzato a tutto l'organo, e la cui durata è essenzialmente transitoria.

Considerata sotto questo aspetto, la descrizione della congestione renale ha la sua ragione di essere, altrimenti dovrebbe confondersi con la storia delle nefriti. L'eziologia di una tale alterazione è abbastanza limitata. Fra le sostanze capaci di produrla si deve collocare in primo posto la cantaridina, ma l'osservazione ci fa conoscere che molte essenze, attraversando il rene, determinano uno stato passeggiero di congestione nell'organo. Il copaive, il cubebe, il sandalo, l'essenza di trementina, sembra che sotto questo riguardo abbiano, per la loro eliminazione per i reni, una influenza delle più manifeste. Quando la loro azione oltrepassa il grado dell'eccitamento fisiologico, si vedono ben presto comparire dei sintomi importanti. Fra questi si ha il dolore renale che rivela lo stato congestizio dell'organo. Questo dolore è simmetrico, gravativo ed affatto caratteristico. Sperimentalmente l'essenza di senape, le forti dosi d'azotato di potassa (Bartels) e molte altre sostanze tossiche hanno le stesse proprietà.

Fra le malattie generali ve ne sono poche che producono la congestione acuta del rene. I reni all'autopsia sono quasi sempre gonfii, edematosi, molli, biancastri, grigiastri, ma non francamente rossi e turgidi; l'analisi istologica di queste lesioni dimostra che esse sono complesse. Si deve fare eccezione per la malaria nei suoi parossismi più acuti, quando si hanno degli accessi perniciosi (Kelsch e Kiener). In questo non vi è nulla di contrario agli effetti ordinarii del veleno palustre durante le crisi: l'aumento di volume, infatti, della milza e del fegato sono, come si sa, specialmente d'ordine congestizio. Nel corso della malaria, affezioni considerate altra volta come infiammazioni franche derivano invece da congestione semplice. Avviene lo stesso di molte congestioni polmonari ritenute altra volta come vere pneumoniti. La rapidità del loro risolversi indica sufficientemente che non si tratta che di un disordine passeggiero della circolazione dell'organo. Fra le discrasie, il diabete, ma specialmente la gotta sono talvolta accompagnati da intensi attacchi di congestione renale.

Affatto recentemente A. Robin ha descritto una congestione renale primitiva che compariva bruscamente e non riconosceva altra causa che l'azione del freddo sui tegumenti. Questa varietà di congestione non deve essere separata dallo studio della congestione acuta, come vedremo più sotto. Le irritazioni e le infiammazioni della pelle hanno sulla circolazione renale un contraccolpo

dei più funesti. Basterà ricordare l'influenza delle scottature estese e della soppressione delle funzioni cutanee prodotta dalla verniciatura. Di tutte queste cause, le più efficaci a produrre delle congestioni passeggiere del rene sono incontestabilmente le intossicazioni, siano medicamentose, siano d'origine discrasica; le infezioni dànno luogo più spesso a delle manifestazioni complesse e più durature.

È facile comprendere perchè si abbiano tali differenze in questi due ordini di malattie. La sostanza tossica eliminata dai reni non fa, insomma, che esaltare la funzione del filtro, producendo una congestione tanto più intensa quanto più la sostanza è introdotta a dose elevata. Quanto ai medicamenti quest'azione è facile misurarla. Avviene ben altrimenti nelle infezioni in cui i fattori sono multipli, ed in cui le variazioni di virulenza e la scala di tossicità dei veleni solubili mutano entro limiti tali che non si possono prevedere.

Nella congestione del rene l'organo è turgido, aumentato di volume, è completamente liscio e di un colore rosso vinoso assai intenso. Ad occhio nudo è difficile riconoscere la differenza fra le due sostanze, ma con un esame attento e specialmente con una lente si possono distinguere le più piccole particolarità di struttura dell'organo. Questo aspetto del rene non può essere che presentito in un gran numero di stati morbosi che la clinica ci permette ogni giorno di studiare, ma il cui esito non è mai funesto. Quindi per descrivere la congestione renale bisogna riferirsi a qualche tipo anatomico che fornisce l'esperimento, o ci fanno osservare accidentalmente le autopsie.

Nell'avvelenamento molto leggero da cantaride il rene è uniformemente rosso, e le lesioni possono tutte essere comprese nella descrizione della congestione semplice con dilatazione marcata dei capillari a livello dei glomeruli e dei vasi retti.

Nell'intossicazione palustre acuta si osservano talvolta dei reni di volume quasi normale, ma il cui peso è aumentato: il loro colore ricorda il rosso bruno oscuro. Su questo fondo non si possono distinguere le picchiettature descritte da Kelsch e Kiener, che si osservano tanto facilmente nei reni pallidi che si associano all'anemia palustre intensa. Dopo macerazione degli organi nell'acqua, le macchie ricompaiono; le piramidi sono pure assai oscure e presentano delle emorragie intra-tubulari; all'esame istologico, oltre i focolai emorragici, si osservano le cellule dei tubi contorti e dei rami ascendenti di Henle infiltrate da una polvere giallo brunastra che impedisce di scorgere i nuclei: è il *pigmento ocraceo.* I focolai pigmentali corrispondono alle macchie brune, notate nelle autopsie. Questo pigmento ocraceo non dà, come la materia pigmentale che si osserva nel periodo cachettico del paludismo, la reazione del ferro e risulta da una modificazione dell'emoglobina avvenuta in luogo. Nei due esempi scelti più sopra, si ha lo schema molto preciso delle lesioni che presenta il rene allorchè la congestione dipende dall'azione rapida di una sostanza tossica od infettiva.

Esistono altri fatti più rari e che ammettono una interpretazione diversa. Si sa che sotto l'influenza di alterazioni riflesse, il rene può aumentare di volume; questo meccanismo dell'azione riflessa può essere messo avanti per ispiegare la congestione renale in seguito ad estese scottature ed a colpi di freddo. Si sa d'altra parte che le eccitazioni nervose violente possono determinare nel rene delle alterazioni vascolari intense, tali da produrre perfino la rottura di vasi. Questo avviene in seguito alla decollazione, al momento

della quale, sotto l'influenza del choc nervoso e della scossa prodotta sui centri vaso-motori, si vedono comparire numerosi punti congestizii, che vanno fino all'emorragia. Si trovano ecchimosi nelle mucose ed in molti organi, come i polmoni, il fegato ed i reni.
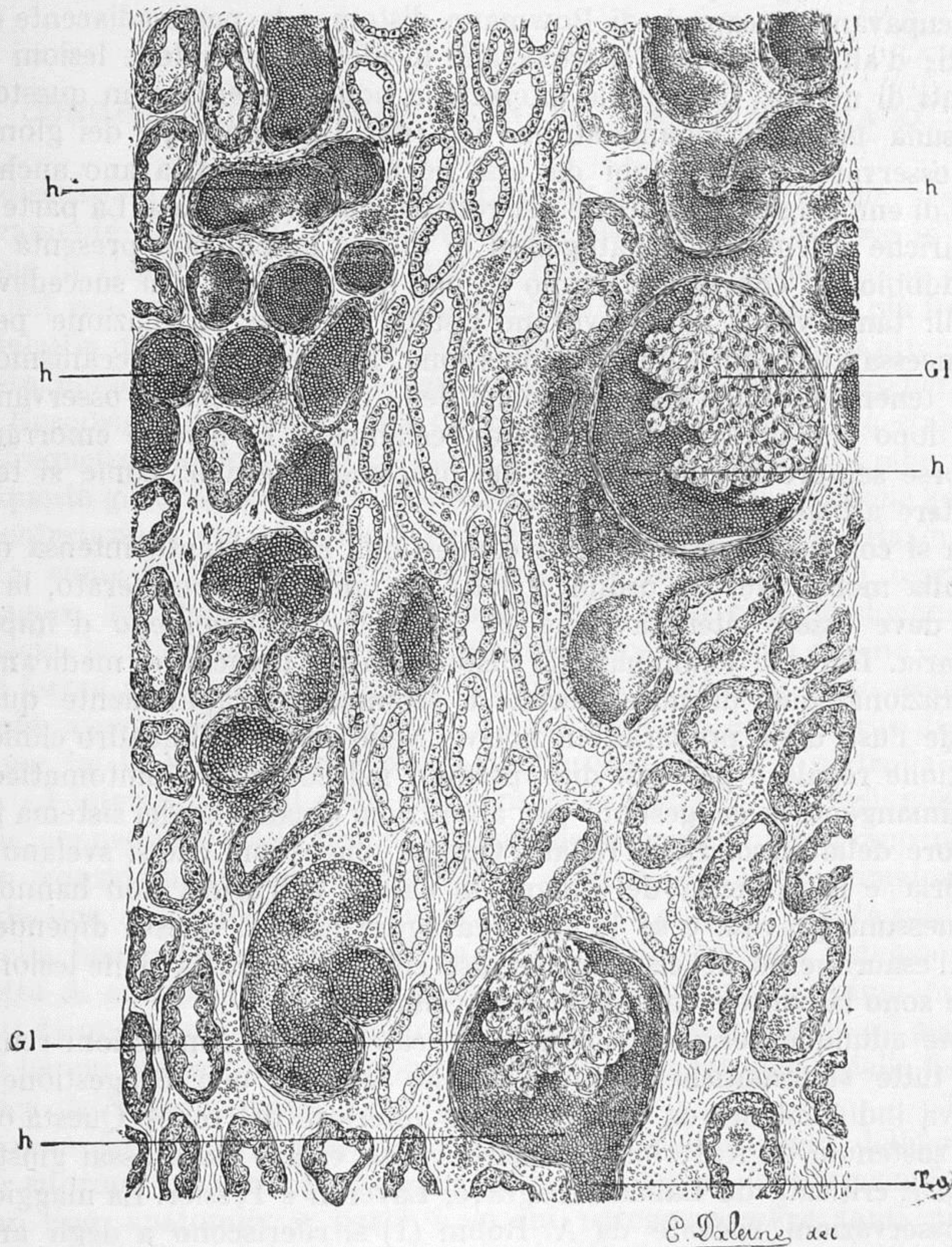
Fig. 2 — Sezione fatta a livello del labirinto, presentante due cavità glomerulari *Gl*, *Gl*, ripiene di sangue, ed un gran numero di tubi *h*, *h*, *h*, completamente ostruiti dai globuli rossi. Nella parte inferiore della figura si vede il principio di un tubo contorto T*c*, in comunicazione colla cavità glomerulare, dimostrante che il sangue passa a pieno canale dal glomerulo nei tubi. Esistono anche alcune piccole emorragie interstiziali.

A questi fatti si avvicinano le modificazioni circolatorie profonde consecutive agli attacchi subentranti d'epilessia jacksoniana, come lo dimostra la seguente osservazione: In un ammalato affetto da meningo-encefalite gommosa (1) comparvero delle crisi epilettiformi, rare da principio e sempre più

(1) V. l'osservazione 1ª della tesi di Mallet, *Contribution à l'étude de l'épilepsie syphilitique*, Parigi 1891.

frequenti in seguito. Esse, negli ultimi due giorni della vita, diventarono subentranti e l'ammalato morì nel coma. I polmoni, il fegato, i reni erano punteggiati di echimosi, il rene soprattutto ne presentava un numero grandissimo. Nel complesso l'organo era congesto, ma le lesioni più gravi si trovavano nei glomeruli, la maggior parte dei quali erano rotti; forti inspessimenti emorragici occupavano la capsula di Bowmann distesa e la parte adiacente dei tubi contorti; d'altra parte non si trovavano in alcun punto delle lesioni antiche o recenti di nefrite. Una simile alterazione non si osservava in questo grado in nessuna malattia infiammatoria dei reni. Le emorragie dei glomeruli e quelle osservate in certi tubi da essi poco distanti portavano anche l'impronta di emorragie traumatiche per rottura violenta dei vasi. La parte dovuta alle scariche nervose nella patogenesi di queste lesioni non presenta per noi alcun dubbio; le convulsioni erano di una tale violenza e si succedevano ad intervalli tanto vicini che dovevano risultarne nella circolazione periferica delle incessanti modificazioni di pressione. È questo un meccanismo di cui si deve tener conto nell'interpretazione delle echimosi che si osservano negli organi dopo violenti crisi d'epilessia o d'eclampsia. Le piccole emorragie non sono forse sempre la conseguenza del processo infettivo, come si tende ad ammettere attualmente.

Non si conosce osservazione di congestione renale tanto intensa da condurre alla morte. Nei tre ordini di fatti che abbiamo considerato, la lesione renale deve essere ritenuta come un semplice epifenomeno d'importanza secondaria. Durante l'eliminazione delle sostanze tossiche e medicamentose, le alterazioni sono di poca durata e scompaiono rapidamente quando si sospende l'uso delle preparazioni nocive. Nelle infezioni il quadro clinico della congestione renale è per così dire perduto nel complesso sintomatico generale. Rimangono le congestioni per alterazioni dinamiche del sistema nervoso regolatore della circolazione renale. Queste congestioni che si svelano coll'albuminuria e la presenza del sangue in natura nell'urina, non hanno per se stesse nessuna gravità, e se lo stato va aggravandosi, questo dipende molto più dall'esaurimento del sistema nervoso che dall'intensità delle lesioni viscerali che sono la conseguenza della sua eccitazione.

Esiste adunque veramente fuori delle categorie di congestioni renali precitate, tutte sintomatiche, come abbiamo veduto, una congestione renale primitiva indipendente da un'alterazione anteriore del rene? Questa opinione è stata sostenuta da A. Robin. A nostro avviso essa è stata assai giustamente discussa e criticata da Labadie-Lagrave, Laveran e Tessier. La maggior parte delle osservazioni rilevate da A. Robin (1) si riferiscono a degli ammalati che erano bruscamente presi da febbre e da sintomi generali talmente gravi, che la prima idea, esaminandoli, era di pensare ad un imbarazzo gastrico febbrile, ovvero ad una febbre tifoidea. Si può adunque supporre che la congestione renale o la nefrite congestizia, lungi dal produrre uno stato generale grave, dipenda, in queste condizioni, da una malattia infettiva forse mal determinata, ma della quale quindi sarebbe una semplice manifestazione.

La prostrazione osservata durante la convalescenza, il dimagramento che l'accompagna, sono pure in rapporto con questa ipotesi, e benchè la malattia non ecceda ordinariamente una durata di quindici giorni, ricorda per la lentezza del ritorno alla sanità, quello che si osserva in certe malattie infettive leggiere, come la tonsilite acuta o l'influenza.

---

(1) A. Robin, *Leçons de clin. et de thérap.*, 1887, e *Soc. méd. des hôpitaux.*

In una sola delle osservazioni di A. Robin si notò la morte, ma vi esisteva una nefrite antica non riconosciuta. Conviene adunque fare le più grandi riserve sulla natura di questa entità morbosa. Fino a più ampia dimostrazione si può considerarla come una nefrite infettiva, alla produzione della quale il freddo rappresenta un fattore eziologico importante.

II.

CONGESTIONE RENALE CRONICA — RENE CARDIACO

Le discussioni intorno a questa forma di congestione renale sembrano definitivamente terminate. Non si pensa più attualmente a riporre in campo l'opinione di Rayer, Reinhardt, Frerichs, Bergson, che riguardavano le alterazioni del rene nelle affezioni di cuore come una delle origini più frequenti della malattia di Bright. Traube fece presto conoscere la nessuna attendibilità di questo modo di vedere, e, malgrado l'opposizione di Leubuscher, Bamberger, Rosenstein, prevalse la sua opinione. Egli riuscì inoltre a stabilire la grande frequenza dell'ipertrofia cardiaca nell'atrofia granulosa del rene, proposizione questa già anteriormente sostenuta da Bright. Tale relazione accettata senza contestazione era sfuggita a Rosenstein, Bamberger, ed a Rayer stesso. È questa, come fa notare Kelsch, una cosa sorprendente in un osservatore tanto sagace, ma percorrendo l'opera di Rayer, così ricca in documenti di ogni specie, la si trova poco fornita quanto ad osservazioni di rene cirrotico; nelle sei forme anatomiche ch'egli ha descritto, questa ha un posto secondario.

Traube aveva nettamente distinto il rene cardiaco dalla nefrite di Bright, poichè per lui la sola affezione degna di questo nome era l'ipertrofia infiammatoria ed interstiziale del rene con consecutiva atrofia. Ma egli non aveva capito la connessione delle lesioni, che ordinariamente si osservano nel rene cardiaco, considerandole come dipendenti dalla nefrite parenchimatosa, vale a dire da una specie di degenerazione del rene. Kelsch (1) insiste sull'importanza della poca pressione nel sistema aortico, della stasi nel sistema venoso, del difetto di equilibrio fra i due circoli, e dimostra le alterazioni nutritizie risultanti da queste modificazioni circolatorie; dopo questa epoca gli anatomopatologi hanno precisato i più importanti punti dell'anatomia e della fisiologia patologica del rene cardiaco.

Nel rene cardiaco dominano le lesioni dovute all'ostacolo della circolazione di ritorno. La stasi prolungata basta a spiegare le alterazioni che ne fanno un tipo anatomico a parte e la cui patogenesi offre tanti punti di contatto con quella del fegato noce-moscata. Perciò è nelle malattie di cuore non compensate, al loro periodo di declinazione, allorquando le crisi d'asistolia si prolungano e si ripetono, che le lesioni si presenteranno nel loro massimo sviluppo. Le asistolie rapide non hanno la stessa influenza. La stenosi e l'insufficienza mitrale stanno dunque in prima linea nell'eziologia di questa affezione. Essendo la dilatazione del cuore destro e l'insufficienza della tricuspide l'intermediario obbligato fra le lesioni del cuore sinistro e quelle del rene, tutte le malattie primitive del cuore destro, abbastanza rare come si sa, ma molto più frequentemente tutte le affezioni polmonari che si ripercuotono sul cuore destro, figurano fra le cause determinanti il fegato ed il rene cardiaco. Ma ordinariamente in quest'ultimo ordine di malattie, le lesioni sono meno

---

(1) Kelsch, *Arch. de Phys.*, 1875.

avanzate, e più raramente che nelle affezioni del cuore sinistro si osserva l'atrofia rossa del fegato e l'induramento cianotico del rene. L'enfisema, la bronchite cronica, la tisi fibrosa passano adunque in seconda linea nella serie delle affezioni che producono il rene cardiaco.

In ultima linea stanno tutti i casi di ostacolo alla circolazione della vena cava inferiore, a condizione che la compressione o l'obliterazione abbiano luogo al di sopra delle vene renali. Ma in queste condizioni la congestione del rene può mancare, a causa del possibile svuotamento delle vene renali pel sistema azigos e per le vene capsulari, il cui lume può diventare considerevole. Se vi esiste una trombosi parziale o totale della vena cava inferiore, l'iperemia delle vene può ancora mancare, o presentarsi al contrario con un aspetto affatto diverso da quello che si osserva nel rene cardiaco. La pressione nel territorio delle vene emulgenti può essere tale che ne risulti una considerevole distensione dei vasi del rene e delle vere emorragie intrarenali in seguito alla rottura dei vasi distesi.

Questi casi eccezionali non devono occuparci. Ordinariamente i reni, per lo meno al principio del periodo d'asistolia delle malattie di cuore, sono iperemici ed aumentati di volume. La loro superficie è liscia, rossa. e lascia vedere le stelle venose di Verheyen riempite di sangue. Sulla superficie di sezione fatta secondo la lunghezza o secondo lo spessore, vale a dire parallelamente all'asse delle piramidi, si vede, specialmente dopo abbondante lavatura, che le piramidi presentano una tinta più oscura che la sostanza corticale. In questa si scoprono dei piccoli punti rossi regolarmente arrotondati, corrispondenti ai glomeruli di Malpighi. Se è avvenuta nel loro interno una emorragia, la dimensione della macchia rossa è più grande, e la colorazione più oscura. Delle linee longitudinali assai fine offrono spesso la stessa tinta; sono queste dei tubi riempiti di sangue, spesso anche i capillari e i vasi retti sono dilatati. Nelle fasi ulteriori il rene prende maggior consistenza, come si può accertare sezionandoli, poichè il coltello penetra più difficilmente e la sezione è più netta. È questo un segno non dubbio dell'esistenza di una certa quantità di tessuto congiuntivo in eccesso, benchè questo fatto non abbia che un'importanza assai relativa. La decorticazione si fa sempre bene, ma con minor facilità, l'organó non è nè aumentato nè diminuito di volume, ha le dimensioni quasi normali, benchè quasi sempre sembri più pesante alla mano. È raro di non trovare alla superfice del rene qualche depressione lineare o solco in corrispondenza del quale la capsula è molto più aderente. Questa disposizione è soprattutto frequente, allorchè esistono gli infarti, di cui parleremo ben presto.

È utile completare questo primo prospetto delle alterazioni del rene nelle malattie di cuore coll'indicazione delle principali lesioni istologiche. I tubi contorti si fanno notare per l'evidenza delle loro pareti. Allo stato normale la parete dei tubi è indicata da una linea assai delicata, qui invece il doppio contorno delle pareti è assai accentuato, la parete stessa è resa più spessa per l'aggiunta di una piccola quantità di tessuto congiuntivo. La disposizione dei vasi in corrispondenza degli spazii intertubulari è variabilissima. Appoggiandosi a delle idee puramente teoriche, certi autori (Senator) credono che la stasi venosa si trovi al *maximum* di pressione nelle piramidi, e che i glomeruli non sieno mai colpiti. La rete capillare del labirinto formerebbe fra le vene rette ed il sistema glomerulare una barriera sufficiente che non potrebbe essere superata. I fatti contraddicono una tale opinione. Noi abbiamo con Heidenhain detto che i capillari della sostanza corticale erano dilatati e che

i glomeruli di Malpighi non isfuggivano agli effetti della stasi. Questi organi sono parzialmente o totalmente distesi; ma questa distensione non è nè permanente nè generale e non si osserva che nei sistemi che vennero forzati. Le vene sotto-capsulari ed i fini vasi che vi arrivano offrono le medesime alterazioni. È giusto dire che la stasi è egualmente marcatissima nel tragitto delle vene rette e dei capillari della piramide, ed è sufficiente talvolta a mascherare i tubi collettori, che sono sulla stessa direzione. Nelle sezioni perpendicolari all'asse delle piramidi i vasi sanguigni assai regolarmente arrotondati offrono un diametro considerevole. In certi casi vi sono delle piccole emorragie interstiziali, è adunque possibile che il sangue trasudi dai tubi o li rompa. Potrebbe questa essere una delle origini dell'albuminuria.

Seguendo lo sviluppo delle lesioni nelle fasi più avanzate del rene cardiaco, si vedrà che il tessuto congiuntivo peritubulare è pochissime volte ipertrofizzato, tranne attorno alle vene sotto-capsulari e lungo le irradiazioni fibrose che accompagnano le arterie che vanno ai glomeruli. La capsula più inspessita è congiunta colle reti venose della parte più vicina del labirinto da espansioni fibrose molto compatte.

La zona intermediaria è risparmiata e si osserva il tessuto connettivo della sostanza midollare che va addensandosi mano mano che si avvicina alla sommità della piramide. Qui forma attorno ai tubi ed ai vasi distesi delle guaine o degli anelli che il carmino colora decisamente in rosa. Alcune anse glomerulari offrono talvolta delle modificazioni analoghe, rimanendo il resto del gruppo assolutamente permeabile. Nelle placche più larghe del tessuto congiuntivo neoformato si trovano talora delle cellule di tessuto mucoso a prolungamenti caratteristici. Esaminando numerosi preparati si possono qua e là trovare delle arteriole colpite da leggera endarterite e dei glomeruli in via di trasformazione fibrosa. Si tratta qui, non di una disposizione frequente, ma di lesioni isolate. Vista la loro rarità, non si può riferirle al processo generale che produce le modificazioni organiche del rene cardiaco.

Queste lesioni si possono attribuire a numerose cause, che ledono la nutrizione delle arteriole, e non bisogna dimenticarsi che molti cardiaci hanno altra volta sofferto di ripetuti attacchi di reumatismo articolare acuto.

A queste alterazioni che con minor intensità ricordano quelle che si osservano nel fegato noce-moscata, conviene porre di contro l'integrità relativa delle cellule ad epitelio scuro.

Le cellule dei tubi contorti sono assai poco alterate, l'aspetto striato del loro margine libero non è costante e non ha alcuna significazione precisa; queste cellule sono normali in tutto il resto della loro estensione. Non si deve neppure dare un grande valore alle granulazioni grassose deposte alla base delle cellule fra il nucleo e la parete. Questa disposizione indica senza dubbio che gli scambi nutritizii si fanno in modo assai incompleto e che vi è un deposito di grasso non utilizzato, lesione consecutiva ad un rallentamento nutritizio. Ma l'espressione di degenerazione grassa non deve essere usata per siffatte alterazioni. Le cellule non muoiono, come afferma Hortolès; presentano un nucleo che si colora facilmente col carmino, ed offrono talvolta un apice tronco e numerose granulazioni pigmentarie, giallastre, racchiuse nel loro protoplasma. Queste alterazioni nutritizie sono accompagnate ordinariamente da essudazione nel lume dei canalicoli di sostanze che contribuiscono alla formazione dei cilindri sanguigni e jalini puri.

Si potranno all'occasione osservare lesioni ancora più pronunciate. Se l'ammalato muore in pieno periodo di asistolia con una persistente insufficienza

della tricuspide, il rene presenterà quasi sempre delle emorragie interstiziali ed intratubulari e le essudazioni jaline nei tubi saranno molto più numerose.

Sono state paragonate le lesioni del rene cardiaco a quelle che si ottengono sperimentalmente colla legatura completa od incompleta della vena renale; è questo un soggetto del quale abbiamo già parlato altrove (1), e intorno al quale non possiamo estenderci in un libro così elementare. Ricorderemo solo che gli effetti della legatura completa della vena vanno a finire alla distruzione quasi assoluta del rene in seguito all'arresto degli scambi organici. Sono state osservate lesioni analoghe nell'uomo in seguito all'obliterazione della vena cava inferiore e di una delle vene renali e nel bambino in seguito alla trombosi di questi vasi (Parrot). Quanto alla legatura incompleta della vena renale, essa tende a diventar completa ed a produrre senza dubbio più lentamente, ma sicuramente, i medesimi risultati.

D'altra parte nell'uomo, oltre un eccesso di tensione in tutto il sistema venoso, esiste al tempo stesso una diminuzione di pressione nel sistema arterioso, condizioni morbose queste che non si possono ottenere collo sperimento, se non producendo artificialmente una insufficienza della tricuspide (2). Vi sono inoltre nell'uomo delle fasi di remissione completa, durante le quali una gran parte delle lesioni osservate nel rene possono, se non completamente sparire, almeno diminuire notevolmente.

Se la *storia clinica del rene cardiaco* non offre tutto l'interesse che si attribuisce al fegato noce-moscata, non merita meno la nostra attenzione.

È oggidì di regola, e nessuno potrebbe sottrarvisi, di esaminare le urine negli ammalati colpiti da una affezione di cuore non compensata. In questo periodo esse sono generalmente poco abbondanti, fortemente colorate e torbide. Riscaldando l'urina, non si ottiene sempre in siffatte condizioni un precipitato albuminoso. Questo precipitato, quando esiste, è in poca quantità, spesse volte la proporzione di albumina non supera i 25, 40 centigrammi per litro. Tuttavia questa cifra può elevarsi e raggiungere gr. 1,50, gr. 2 per 1000 (Bartels), [e 5 ‰].

Raggiunto questo grado eccezionale, i sintomi epatici non mancano mai. Gli ammalati non si lagnano guari di urinare poco, ma accusano alla regione dell'ipocondrio destro una pesantezza penosissima, che si trasforma in dolore vero, allorchè si vanno a ricercare i limiti del fegato. Questo si sente facilmente e sembra aumentato di volume, oltrepassando di più dita trasverse le false coste. La tinta degli ammalati è subitterica, e l'acido nitrico svela nelle urine una notevole proporzione di urobilina, fatto questo che indica un rallentamento della funzione epatica. Il vero ittero può tener dietro allo pseudo-ittero emafeico od urobilinico.

Se i fenomeni vanno aggravandosi, le urine diminuiscono; col raffreddamento lasciano depositare sulle pareti del vaso una grande quantità di urati. L'acido urico aumenta di molto. Anche l'urina è assai acida, e, per l'abbondanza dei sali, la sua densità varia da 1025 a 1030.

Quando l'oliguria è molto marcata, gli ammalati urinano appena qualche goccia e la sonda non fa uscire punto del liquido.

Questo fatto non significa che le lesioni del rene sieno sufficienti per non

---

(1) Cornil e Brault, Études sur la pathologie du rein, 1884, pag. 126 e 140.

(2) Sappiamo da F. Franck che egli ha fatto più volte quest'esperienza sugli animali, e che ha ottenuto lesioni simili a quelle del fegato e del rene cardiaco.

lasciar più passare l'urina, come nell'ultimo periodo delle nefriti distruttive, è questo un fenomeno in rapporto con l'astenia cardiaca. Senator e Cohnheim tuttavia accettano l'opinione che i canalicoli sieno compressi dai vasi distesi e che quindi l'urina non sia più secreta. La contro-pressione in corrispondenza della piramide sarebbe sufficente per superare l'elevazione di pressione nel glomerulo. Le ricerche più moderne hanno distrutto questa ipotesi. È oramai certo che l'aumento di pressione nel glomerulo favorisce la trasudazione acquosa e si oppone all'uscita dell'albumina, poichè quanto più forte è la pressione, tanto più grande è la velocità. Nel rene cardiaco sono invertiti i termini, la pressione diminuisce nel glomerulo e cresce nella piramide. Diminuendo nel glomerulo la pressione, il corso del sangue vi può essere molto rallentato, e l'albumina in queste condizioni esce a livello delle anse (Stokvis, Runeberg). Perciò, quando sopravvengono l'oliguria e l'anuria, bisogna attribuirne la causa molto più alla diminuzione di pressione nel sistema arterioso che non all'aumento di pressione nel sistema venoso. La filtrazione urinaria cessa, non perchè il rene sia affetto da lesioni irrimediabili, ma perchè la contrazione cardiaca è indebolita, ed il muscolo stanco dinota colla fiacchezza e l'irregolarità delle sue contrazioni che non si può più far conto sulla sua energia. Quello che dimostra molto bene la verità di questa spiegazione si è il fatto che noi assistiamo frequentemente alla scomparsa completa di fenomeni così inquietanti. Sotto l'influenza della digitale e della caffeina si vede rialzarsi la potenza cardiaca, le urine aumentare e schiarirsi rapidamente; si assiste pure alla retrazione del fegato, la cui sporgenza si fa sempre meno apprezzabile e che finisce col nascondersi completamente sotto le coste dopo aver ripreso il suo primitivo volume. Vi sono degli ammalati nei quali si possono seguire queste felici modificazioni con estrema facilità.

Da questa breve descrizione risulta che non si deve temere la comparsa dei fenomeni uremici per il solo fatto delle lesioni del rene cardiaco. Lo stato del rene complica senza dubbio una situazione già molto precaria, ma l'esistenza non è tuttavia compromessa, se il cuore obbedisce ancora ai medicamenti incaricati di stimolarne l'energia. Si dovrà adunque sorvegliare sempre molto attentamente la quantità delle urine durante un'affezione cardiaca. Questo esame sarà un ausiliario prezioso per istabilire la prognosi, quando non vi sia alcun edema. Se la quantità delle urine è minima, e si conserva tale malgrado un energico intervento, si dovrà temere un esito fatale, qualche volta in tempo brevissimo.

La *diagnosi* non offre generalmente serie difficoltà. Sarà nella maggior parte dei casi possibile attribuire al cuore le alterazioni alle quali si assisterà. L'aspetto delle urine è per se stesso abbastanza caratteristico, tanto più che il colore, le qualità ottiche generali e le reazioni chimiche appartengono se non altro tanto alle urine epatiche, quanto alle urine da congestione renale. Questa coincidenza, lungi dall'essere un impedimento, è al contrario la conferma della diagnosi formulata. Possono tuttavia presentarsi dei casi in cui le urine essendo albuminose sieno meno cariche in colore. Il fegato è allora poco colpito. Conviene, in queste condizioni, pensare ad una nefrite o ad una affezione cardiaca? È raro che l'ascoltazione non rilevi una lesione d'orifizio, od una aritmia, che sono egualmente decisive dal punto di vista di una alterazione organica del muscolo cardiaco. Se l'ascoltazione è negativa, è permesso il dubbio. I polmoni possono, da parte loro, presentare dei segni che sembrano favorevoli all'idea di una nefrite. Le difficoltà crescono allorchè la

dispnea prende il carattere asmatico, allorchè i punti congesti del polmone sono mobili e mutevoli, e ricordano le oscillazioni delle bronchiti albuminuriche di Lasègue. Se al tempo stesso il fegato non è doloroso, la diagnosi può essere difficile. Bisogna, in tali circostanze, ricordare due fatti, cioè che dal lato del cuore il rumore di galoppo si accompagna all'ipertrofia e che è difficile confonderlo con un rumore organico; e che dal lato del rene l'albuminuria cardiaca è sempre in minima proporzione. Dunque se l'albuminuria raggiunge 3 [in casi eccezionali 5] gr. per litro, si può quasi subito eliminare l'idea di un rene cardiaco. Se l'albuminuria è in quantità inferiore, da 0,50 ad 1 gr., converrà pensare specialmente ad una nefrite interstiziale, di cui si dovranno ricercare gli altri sintomi; a meno di complicazioni, la trasparenza delle urine e l'ipertrofia di cuore senza lesione d'orifizio sono proprie di questa nefrite. Non si dovrà finalmente dimenticare che il punto di partenza della congestione renale non è sempre il cuore sinistro, e pensare anche alle affezioni croniche dei polmoni, la cui influenza è stata attualmente dimostrata.

Il *rene cardiaco* non abbisogna di una particolare *terapia*. Abbiamo già detto che in tutti i casi, in cui non vi era contro-indicazione, la digitale era l'agente medicamentoso, a cui bisognava ricorrere. Se questa fallisce, si deve ricorrere alla caffeina, allo strofanto, alla convallaria. Allorchè l'edema è generale, e l'equilibrio fra le due circolazioni è affatto interrotto, si potrà avere un grande vantaggio dal salasso praticato abbondantemente e ripetuto al bisogno nei giorni successivi. Per essere efficace deve essere molto abbondante. Dopo il salasso, le cose possono farsi tali che i medicamenti cardiaci agiscano, mentre prima erano rimasti senza effetto. Il regime latteo non deve essere prescritto che con certe riserve. Non si dovrà ordinarlo che quando l'energia cardiaca sarà sufficiente, e questo si giudicherà dall'aumentata quantità d'urina. Non vi è d'altra parte inconveniente alcuno a lasciare gli ammalati ad una semi-dieta per quei pochi giorni in cui la situazione resterà critica. Ogni alimentazione capace di aumentare, nel periodo dell'oliguria, la quantità delle materie escrementizie sarebbe controindicata, affaticherebbe oltremodo il rene senza permettere all'organismo di lottare contro l'idrope.

III.

INFARTO DEL RENE (*a*)

È difficile non avvicinare lo studio dell'infarto renale a quello del rene cardiaco. Se le affezioni del cuore generalmente decorrono senza mai presentare questa complicazione, pure è dimostrato che la formazione degli infarti coincide sempre con lesioni degli orifizii o con alterazioni dei grossi vasi.

Già Rayer (1) lo aveva detto: " Esaminando dopo morte i varii organi di individui di differente età, morti per affezioni cardiache o pericardiche secondarie a reumatismo, avea già da lungo tempo notato che i reni erano qualche volta alterati. Avendo raccolto un certo numero di casi presentanti queste lesioni renali, in individui affetti da reumatismo, fui colpito dall'aspetto particolare che offrivano queste lesioni ".

La descrizione fatta da Rayer di siffatte speciali alterazioni, delle quali

(*a*) Traduzione del Dottor Vittorio Colla.

(1) Rayer, t. II, pag. 73 e seguenti.

egli non aveva riconosciuto la natura e la patogenesi, è dal punto di vista macroscopico di un'esattezza perfetta. Avendo egli notato la coincidenza così spiccata delle lesioni del cuore, del pericardio e del rene, si ritenne autorizzato ad attribuirle tutte alla stessa causa, al reumatismo, ed a dare alle alterazioni renali il nome di *nefrite reumatica.* Questa definizione può meravigliare a prima vista, ma è giustificata dall'osservazione. L'influenza del reumatismo sulle alterazioni del cuore e dei vasi è abbastanza conosciuta perchè, anche al presente, si sia autorizzati a considerare il reumatismo fra le cause, se non immediate, almeno prossime degli infarti.
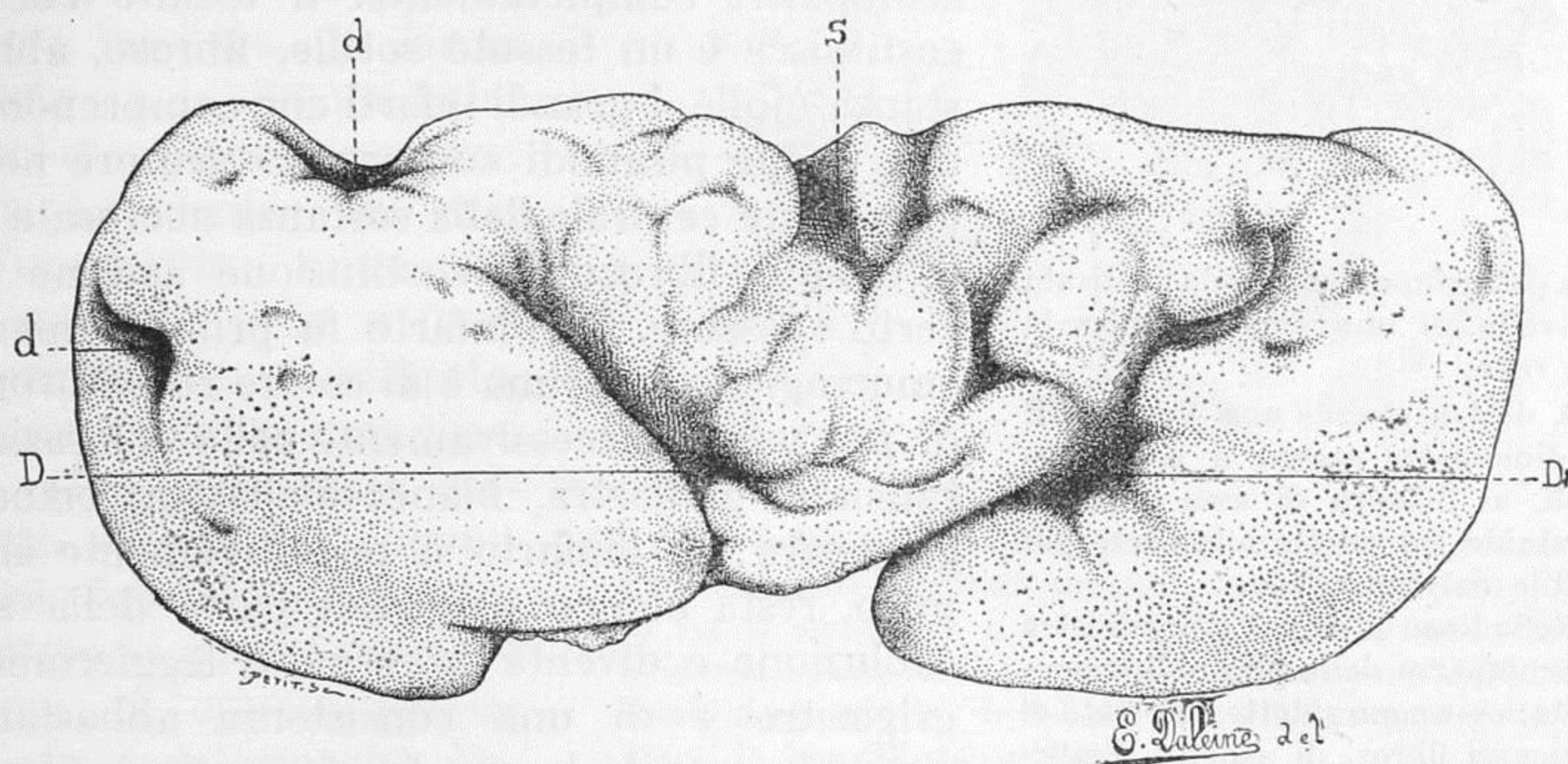
Fig. 3. — Rene deforme per infarti multipli. La superficie dell'organo è irregolare, solchi e fessure D, D, dànno alla parte mediana di esso l'aspetto di circonvoluzioni cerebrali.
Alle estremità le depressioni *d, d* sono molto meno manifeste. In S si vede un piccolo lobo renale quasi completamente isolato da profonde incisure.
L'altro rene presentava analoghe alterazioni. Al cuore si riscontrò una gravissima stenosi mitrale, un'ipertrofia imponente dell'orecchietta sinistra con inspessimento dell'endocardio e coaguli antichi molto aderenti.

Gli infarti si presentano d'ordinario sotto forma di piccole masse biancogrigiastre di dimensioni variabili (1). Il loro aspetto però varia secondo il tempo, nel quale si esaminano; gli infarti recenti e di volume mediocre confinano spesso con una zona sottile di congestione che forma attorno a loro uno strato rosso ben distinto. Questo fatto però non è costante. Di questo genere sono i casi descritti da Rayer. L'infarto del rene può essere bianco fin dall'inizio; in ogni caso, dalle descrizioni che si trovano nelle varie opere risulta che l'infarto emorragico non è il più comune.

Per vedere questa zona iperemica conviene esaminare degli infarti recenti. Più ci allontaniamo dal momento in cui sono avvenuti e più il loro aspetto va modificandosi. Dapprima sono di consistenza dura ma elastica; sotto la capsula appaiono lisci e quasi allo stesso livello della sostanza renale che li circonda. Più tardi si deprimono. La capsula li segue nei loro movimenti di retrazione e questo processo non si arresta che dopo l'assorbimento completo della parte mortificata. Allora il rene, che nel suo insieme ricorda l'aspetto

(1) Salvo i piccoli infarti più superficiali situati immediatamente sotto la capsula, di forma emisferica o lenticolare, gli altri hanno tutti la disposizione di una piramide o di un cono col-l'apice rivolto verso l'ilo. Su tagli ben condotti si può mettere in evidenza il punto obliterato dell'arteria che irrorava il territorio necrosato.

del rene cardiaco, sembra solcato da piccole depressioni o da fenditure più o meno profonde che penetrano nella sostanza corticale e possono arrivare alla metà delle piramidi. Queste cicatrici e queste fessure corrispondono ad antichi infarti. Nelle prime fasi di questo lavorìo di assorbimento, la capsula è inspessita e vascolarizzata, più tardi può assottigliarsi pur conservando delle aderenze col tessuto cellulare peri-renale.
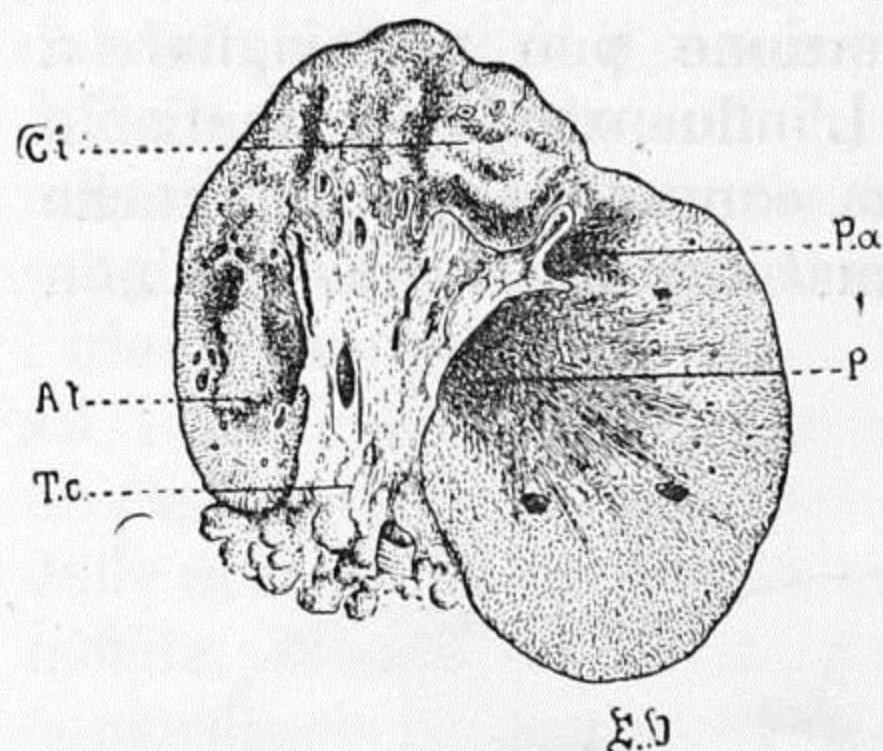
Fig. 4. — Sezione trasversale praticata a livello di una parte atrofizzata del rene.

A destra si vede una piramide P di dimensioni presso a poco normali, al disopra di essa un'altra piramide P*a* ridotta alla parte più sottile del suo apice.

Nella linea mediana ed a sinistra la scomparsa delle piramidi è completa; esse sono ridotte allo stato di ammassi fibrosi di aspetto cicatriziale C*i*, o di masse completamente atrofiche A*t*.

La piramide sana P è separata dalle regioni atrofiche da un tessuto connettivo abbastanza abbondante T*c*.

La sezione fu fatta sul rene rappresentato nella fig. 3.

Infine, un infarto di piccola dimensione può scomparire completamente. Il tessuto che lo sostituisce è un tessuto sottile, fibroso, abbastanza molle. I grandi infarti che comprendono una o due piramidi conservano sempre nella loro parte centrale della sostanza necrosata ed il tessuto fibroso di sostituzione assume un certo spessore. Se l'infarto fu primitivamente emorragico, dapprima è di colore rosso-bruno, di poi passa successivamente pelle colorazioni ranciata, giallastra, bianco-giallastra, bianco-grigiastra; se l'infarto è primitivamente anemico, resta bianco per gran parte della sua evoluzione e diventa in seguito leggiermente grigiastro e di una consistenza abbastanza notevole quando la sua trasformazione fibrosa è completa.

Se si esamina al microscopio un infarto in via di metamorfosi fibrosa, si può seguire tutta la serie degli stadii pei quali esso passa fino alla riparazione dei tessuti colpiti da gangrena. I capillari sono pieni di granulazioni e di goccioline di grasso provenienti dalla distruzione della fibrina e dei globuli del sangue. Vi si trova anche del pigmento. I tubuli renali sono riempiti da una massa cellulare informe senza cellule distinte in via di emulsione o di assorbimento. L'eliminazione di tutte queste parti mortificate avviene insensibilmente pei linfatici vicini ripieni di cellule che portano via i detriti degli elementi necrotici. Queste cellule accorrono dalle parti sane e si insinuano dapprima negli strati periferici dell'infarto. A misura che questo si assorbe, quelle penetrano più profondamente e, quando è avvenuta la completa eliminazione di esso, non resta più che un tessuto fibroso denso cicatriziale e, dal lato della capsula, una depressione tanto più notevole quanto più voluminoso era l'infarto.

L'esito degli infarti a suppurazione è eccezionale. Non si osserva che quando l'embolo ha proprietà settiche, in seguito ad un'endocardite o ad un'aortite infettante. Gli ascessi, in sul principio, sono quasi sempre di forma conica o piramidale.

Gli infarti possono occupare la quasi totalità di ambo i reni. Riguardo alle loro conseguenze questi fatti sono paragonabili alla legatura simultanea delle due arterie negli animali. Si sa che nel coniglio e nel cane la morte avviene esattamente tre giorni dopo la legatura colla stessa sindrome che presentano dopo la legatura degli ureteri. Un caso di questo genere fu osservato da Juhel-Rénoy in una giovanetta di 16 anni in piena convalescenza di

scarlatina (1). L'angina e l'esantema non avevano presentato alcunchè di anormale, le urine erano abbondanti e non contenevano albumina. Due giorni dopo si ebbe anuria completa; il cateterismo ripetuto ogni giorno riuscì infruttuoso e l'anuria persistette per 5 giorni, resistendo ad ogni medicamento; al sesto giorno si notò leggiero edema ai piedi ed alla regione lombare, la faccia sembrava gonfia, ma i sintomi di uremia mancavano completamente; di poi, all'improvviso, senza che lo stato generale si fosse sensibilmente modificato, la morte sopravvenne quasi di colpo, preceduta soltanto da poche convulsioni. Juhel-Rénoy illustra a ragione questo caso col nome di *anuria precoce scarlatinosa*, giacchè l'esame microscopico dimostrò che i reni erano affatto obliterati da emboli multipli nelle arterie e nei vasi glomerulari. Tutta la sostanza renale era necrosata. Ma quale è la relazione fra questi infarti e la scarlatina? Non si osservarono nè affezioni organiche del cuore, nè lesioni dell'aorta, e perciò questo caso, malgrado la chiarezza delle lesioni riscontrate nel rene, è di un'interpretazione estremamente difficile. È insolito ad osservarsi nel momento della defervescenza d'una scarlatina, sarebbe lo stesso in ogni altra febbre eruttiva o malattia generale costituzionale in un'epoca così all'inizio. È adunque razionale emettere dei dubbi sull'influenza della scarlatina nella produzione di tali infarti, tanto più che l'esame batteriologico fu negativo.

Fig. 5. — Infarto del rene nel periodo di assorbimento. I canalicoli sezionati longitudinalmente contengono detriti cellulari in via di emulsione *c*. I nuclei non possono esser messi in evidenza con nessun processo di colorazione, si ha necrosi totale degli epitelii: le masse cellulari finiscono col trasformarsi in blocchi polverulenti.

Nel connettivo interlobulare aumentato di larghezza *e*, si trova un grande numero di cellule linfatiche cariche di grasso *g l*, *g l*, ed, ogni tanto, capillari completamente ostruiti dagli stessi elementi grassi migranti, *v*.

Nel caso precedente si ebbero dei dolori renali, ma pare non siano stati molto violenti. Difatti, spesso l'infarto non si rivela con alcun sintoma; qualche volta, per contro, quando avviene, l'ammalato avverte subito un dolore acutissimo nella regione lombare. Questo dolore non si irradia all'uretere e d'ordinario non è risvegliato dalla pressione. In certi casi venne notata una leggera ematuria, transitoria, accompagnata e seguìta da un'albuminuria insignificante, di poi tutto ritorna all'ordine. È probabile che l'infarto avvenga spesso senza risvegliare il minimo dolore, ove si pensi alla quantità di cicatrici che si trovano all'autopsia di ammalati, i quali non avevano mai avuto il benchè minimo disturbo durante la vita; l'improvvisa comparsa di sangue nelle urine di un cardiaco può, per contro, attirare l'attenzione e far pensare ad un infarto e noi potemmo assistere ad uno di questi fatti in un caso molto evidente.

(1) De l'anurie précoce scarlatineuse; *Arch. gén. de Méd.*, 1886.

CAPITOLO VII.

DELLE NEFRITI IN GENERALE — STORIA E DOTTRINE

I.

Prima di entrare nella questione delle nefriti, le quali debbono essere descritte in modo semplice ed elementare, sarà utile ricordare sommariamente le opinioni e le teorie emesse a proposito delle infiammazioni croniche del rene e del morbo di Bright. Difatti, le infiammazioni del rene hanno, dal punto di vista teorico, un'importanza di molto superiore a quella di tutte le altre affezioni renali considerate a sè. Per convincersene, basta dare uno sguardo alla patologia renale e ci si persuaderà subito che, mentre la storia anatomica e clinica della tubercolosi, della sifilide, della litiasi renale ed anche dei tumori quali il sarcoma ed il cancro va completandosi e rischiarandosi, quella delle nefriti è ancora soggetta a discussioni ed a contestazioni interminabili. Anzi si pretende che le nuove descrizioni, invece di semplificare e facilitare maggiormente lo studio di questo punto importante della patologia renale, ne abbiano resa l'esposizione più confusa e più oscura. Non vale la pena di passare in rivista gli innumerevoli lavori dei quali è sì ricca la patologia renale, soltanto per confutare quest'asserto. Sarebbe un ricominciare un lavoro che altri già hanno fatto con grande discernimento, ma senza giungere a risultati incontestati. Perciò la discussione va fatta con nuovi argomenti o con nuove osservazioni dirette in altro senso. Però nella storia di tutte le questioni vi hanno lavori che fanno epoca ed ai quali bisogna sempre ricorrere, giacchè spesso contengono dei fatti importantissimi, il cui valore non venne mai scemato dalle teorie ulteriori.

Tutti al presente si accordano nel riconoscere che prima del lavoro di Bright, edito nel 1827, la patologia del rene non esisteva. Passando in rassegna i documenti raccolti da Rayer, solo il nome di Wells può venire considerato come quello di un precursore. La Memoria originale di Bright deve essere letta da capo a fondo, l'idea che il lettore può farsene dal punto di vista che ci interessa è d'una certezza assoluta. Questa Memoria stabilisce la coesistenza dell'albumina nelle urine, dell'idrope di certe regioni del corpo colle lesioni renali di vario aspetto. In essa non si tace di nessuno dei punti più importanti riguardanti la storia delle nefriti croniche. Vi sono descritte le modificazioni di volume del cuore, l'ipertrofia senza lesioni valvolari, le alterazioni della crasi sanguigna, i disturbi della vista, i sintomi uremici. Per ispiegare l'ipertrofia del cuore, Bright emette due delle principali ipotesi che ancora al presente sono condivise dai patologi. La scoperta di Bright assunse immediatamente una considerevole importanza, e ciò che la rende ancor più preziosa si è che distinguendo le tre forme anatomiche che descrisse, non volle pronunciarsi sulla questione di stabilire se egli aveva osservato tre gradi di una stessa affezione o tre lesioni fondamentalmente distinte. Al presente,

che le nostre cognizioni anatomiche sono molto più estese, possiamo apprezzare tutto il merito di questa riserva.

Da quanto abbiamo succintamente esposto, non siamo autorizzati a descrivere un morbo di Bright senza albuminuria, come non possiamo dire che il morbo di Bright possa esistere senza idrope. I tre termini, albuminuria, idrope e lesione renale, formano un insieme indivisibile. La scoperta di lesioni renali senza albuminuria è affatto recente. L'ipotesi di un male di Bright senza idrope o senza albumina non si riferisce più ad un insieme, ma ad un'alterazione speciale del rene molto cronica nel suo decorso e che Bright aveva appena sospettata. Perciò, prima che delle conoscenze anatomiche ed eziologiche più esatte avessero permesso di distinguere, fra i tipi anticamente descritti, delle forme molto diverse le une dalle altre, tutti i medici avevano cercato di verificare se le tre forme descritte dall'autore inglese esistevano veramente e se per avventura non ne esistessero anche delle altre. Senza tener conto dei lavori pubblicati in Inghilterra confermanti la scoperta di Bright, arriviamo a Rayer, il quale credè bene distinguere sei forme corrispondenti ai varii gradi di una stessa malattia osservata in periodi successivi del suo sviluppo. Il tentativo di Frerichs non ha al presente che interesse storico, giacchè si tratta sempre di un processo unico i cui varii stadii corrispondono a particolari alterazioni del rene. Però, nella stessa epoca, Reinhardt dissentiva dai successori di Bright e diceva: " I diversi stati morbosi compresi sotto il nome di morbo di Bright non appartengono ad un solo ed identico processo patologico, ma devono essere considerati quali localizzazioni renali dei processi morbosi più svariati sotto forma di nefrite diffusa „. Ora è bene accertato che le opinioni di Rayer e di Frerichs sono erronee, non vi ha una sola malattia renale con tre, cinque o sei gradi di alterazioni, e non è esatto il dire che ogni lesione osservata corrisponde ad un'affezione distinta. Reinhardt aveva visto meglio, ma l'anatomia patologica macroscopica era ormai impotente a risolvere una questione così complessa.

Difatti, ben presto un nuovo tentativo di classificazione fu fatto da Virchow e dalla scuola degli istologi, che mise a profitto il tentativo infruttuoso degli anatomici puri. Virchow non ammette come nefrite, cioè come infiammazione del rene, se non la nefrite catarrale, la nefrite crupale e la parenchimatosa. Egli si stupisce come " si dia il nome di morbo di Bright a tutte le affezioni che conducono alla degenerazione granulosa dei reni, anche quando il processo morboso ha un decorso cronico senza idrope, senza albuminuria, nè fenomeni uremici chiari, e, d'altro lato, a tutti i casi, nei quali si ha albuminuria con poche e lievi alterazioni renali che non determinano nè degenerazione granulosa, nè idrope „. Però poco tempo dopo, la nefrite di Virchow venne contestata ed entra appena ancora nel linguaggio usuale il termine di nefrite interstiziale, mentre la nefrite parenchimatosa non esiste più come nefrite. La questione della malattia di Bright si complicava colla dottrina dell'infiammazione applicata allo studio della patologia del rene.

Con idee ben nette su quanto conveniva considerare come lesione infiammatoria e lesione degenerativa, Beer e Traube credettero di aver loro ben caratterizzato la vera nefrite. Il tessuto connettivo era il solo tessuto di tutto l'organismo che avesse potuto infiammarsi; l'infiammazione parenchimatosa di Virchow perciò non aveva ragione di esistere, giacchè non si riferiva che alle cellule; le lesioni descritte da questi non erano che fasi successive dello

sfacelo cellulare. Checchè ne sia, a partire da quest'epoca si iniziava la *dicotomia*, la quale venne ripresa sotto un'altra forma da Johnson colla sua nefrite desquamativa e non desquamativa e più tardi da S. Wilks, col grosso rene bianco e col piccolo rene contratto; il che era sempre quanto dire, con nomi diversi, nefrite parenchimatosa e nefrite interstiziale. Al presente queste espressioni sono usate scambievolmente.

Con parvenza di semplicità la dicotomia raggruppa dei fatti così disparati che molti medici, studiando delle nefriti, il cui quadro clinico non corrispondeva a quello descritto dagli uni nè a quello degli altri, proposero e fecero adottare la denominazione di *nefrite mista*, cioè contemporaneamente parenchimatosa ed interstiziale. Queste nefriti sarebbero anche le più frequenti. Questa nuova espressione non è felice, giacchè per sapere in che consiste una nefrite mista, bisogna già sapere ciò che significa nefrite parenchimatosa e nefrite interstiziale e tutti sanno che queste espressioni ebbero, a seconda delle epoche, valore diverso. Insomma, in questo dibattito troviamo la tendenza continua, che da Bright in poi andò esagerandosi, quella cioè di denominare le malattie dalle loro lesioni e di considerare il substrato anatomico come la caratteristica dell'affezione. Quest'organismo aveva la sua ragione di essere nell'epoca in cui la maggior parte delle malattie erano appena differenziate dal punto di vista clinico e la loro eziologia era ancora tanto oscura. In quel tempo si cercava una base solida di discussione e di classificazione in un elemento fisso. Sembrò che l'anatomia patologica venisse a colmare questa lacuna e nell'entusiasmo che si mise nello scovrire i disordini organici constatati alle autopsie, se ne esagerò ben presto il valore.

Qual è al presente l'inconveniente reale della divisione in nefrite parenchimatosa e nefrite interstiziale? Consiste in ciò che, in presenza di un ammalato con un'affezione cronica dei reni, il medico cerca di adattare al caso osservato la descrizione di uno dei tipi studiati. Se il caso che studia non corrisponde nè all'uno nè all'altro di questi tipi, tenderà ciò non pertanto ad esagerare le analogie che esso presenta colla varietà alla quale maggiormente si approssima, altrimenti concluderà per una nefrite mista. Ora, se la nefrite parenchimatosa e l'interstiziale dànno un'idea chiara, benchè teorica, del processo, la nefrite mista non corrisponde a nulla di preciso. In una serie di lezioni, Charcot, parecchi anni or sono, con chiarezza e metodo di esposizione eccellenti, ci ha riassunto la dottrina della malattia di Bright e la storia anatomo-clinica della nefrite parenchimatosa e dell'interstiziale. Ma già allora egli separava la descrizione generale delle nefriti dalla degenerazione amiloide, e consacrava alcune pagine alla nefrite scarlatinosa considerata in quel tempo come una nefrite interstiziale acuta.

In queste lezioni Charcot tendeva manifestamente alla divisione delle forme anatomiche. La degenerazione amiloide si differenzia così poco clinicamente dalla nefrite parenchimatosa, che spesso venne confusa con questa. Lecorche e Talamon non ammettono neppure un'indipendenza l'una dall'altra e credono che la degenerazione si sviluppi sempre su d'una nefrite parenchimatosa antecedente. È questa un'opinione discutibile, sulla quale avremo occasione di ritornare; resta sempre che nelle lezioni di Charcot, nel libro di Grainger Stewart, e nel trattato completo della dottrina di Johnson, si trova sempre la divisione dell'antica nefrite coi suoi varii gradi e la dicotomia colle sue due forme. Grainger Stewart descrive a parte la nefrite amiloide e Johnson, accanto alla nefrite desquamativa (piccolo rene) ed alla non-desquamativa (grosso rene bianco di Wilks), collocava la degenerazione cerea dei reni, e la degenerazione

grassa nella quale riconosceva due forme: un rene grasso e granuloso, un rene grasso e variegato.

Ammettendo una nefrite mista, rimaniamo molto addietro di tutti gli autori dei quali abbiamo ricordato il modo di vedere; per trovare una simile confusione dal punto di vista anatomico bisogna risalire a Frerichs ed a Rayer. Reinhardt, come si vede da quanto abbiamo detto, aveva una nozione più esatta della varietà delle lesioni renali nei molteplici processi che le generano. Se certi casi dimostrano che nella nefrite parenchimatosa (grosso rene bianco), l'albumina è talvolta poco abbondante e l'urina in grande quantità, e che in molte nefriti interstiziali (atrofie renali) l'urina è scarsa, densa, carica di albumina, questi fatti non ci autorizzano a dire che vi ha nefrite mista, giacchè non si può spiegare la poliuria coll'addensamento più o meno notevole del connettivo interglomerulare, e nemmeno l'albuminuria col diffondersi delle alterazioni alle cellule dei tubuli contorti. Invece di creare un nome nuovo, è preferibile ricercare le condizioni che favoriscono la comparsa e la persistenza dell'albuminuria durante il decorso di una nefrite, nello stesso modo che crediamo indispensabile precisare le modificazioni circolatorie che mantengono la poliuria. D'altra parte, la fisiologia patologica della poliuria e la patogenesi dell'albuminuria nelle nefriti croniche sono già in parte dilucidate e si sa che il motivo del loro apparire e del loro ritorno va ricercato da un lato in modificazioni di pressione, dall'altro in un rallentamento del circolo nel glomerulo.

La dicotomia, vigorosamente e vittoriosamente combattuta dall'anatomia patologica e dalla clinica che moltiplicarono le forme e le varietà corrispondenti ad affezioni diverse, ma anche ad un decorso particolare in ciascuna malattia, venne definitivamente riconosciuta insufficiente non appena l'eziologia delle malattie infettive fu meglio accertata. I medici poco pratici delle ricerche di laboratorio, i quali, più che gli anatomici stessi, davano una grande importanza alla divisione delle nefriti in parenchimatosa ed interstiziale, compresero che per classificare e differenziare le nefriti, bisognava fissarsi su di un elemento più stabile e specialmente meno variabile della lesione organica. In questa via erano stati preceduti da alcuni anatomici, i quali, mentre le teorie microbiche cominciavano a farsi strada, paragonando le lesioni del rene nelle intossicazioni, nelle affezioni generali e nelle malattie croniche, avevano stabilito che la divisione proposta da L. Wilks e da Virchow non poteva adattarsi a tutti i casi.

Si è con queste idee di revisione che noi, in parecchie pubblicazioni, abbiamo dimostrato che la lesione renale non doveva servire per qualificare una nefrite come neppure per istabilire una classificazione, ma soltanto per rendere ragione della durata e del decorso anteriore dell'affezione, quando non si aveva assistito al suo inizio; cioè, che all'aspetto, alla distribuzione ed alla gravità delle lesioni si annoda prima di tutto la nozione della durata. Quando il rene è piccolo, retratto, molto duro, si può essere certi che l'affezione fu lunga. Rosenstein (1863) disse lo stesso: " Se all'autopsia i reni si presentano con aspetto diverso, ciò è dovuto al decorso lungo o breve dell'affezione, ed anche al predominio della lesione, al momento della morte, in una od in altra parte dell'organo ". Se, per contro, l'organo è grosso, aumentato di volume, molle e se, contemporaneamente, le lesioni glomerulari sono gravi, se ne può concludere che la malattia fu di breve durata. Ma questi due esempii, che presso a poco corrispondono a due tipi dell'antica dicotomia, non costituiscono il primo e l'ultimo grado di una serie non interrotta di gradi numerosi; essi

non rappresentano nemmeno i due soli termini attorno ai quali vanno classificate tutte le nefriti, ma bensì l'esito di alterazioni renali abbastanza gravi in questi due ordini di fatti per aver distrutto l'organo e soppressa la sua funzione. Però, riguardo a questi aspetti del rene, ve ne hanno molti altri nei quali la dimensione dell'organo, il colore, l'indurimento del tessuto, lo stato zigrinato della superficie, il peso, possono, secondo la causa della nefrite e la rapidità dell'affezione, essere talmente diversi che non è più lecito accettare la dicotomia di S. Wilks, nè la pluralità delle forme di Grainger Stewart, Charcot, ma la molteplicità delle forme anatomiche.

Vi ha un'altra considerazione che appoggia l'idea della molteplicità delle forme anatomiche e si è che la stessa malattia non si riflette sul rene con una serie invariabile di lesioni, ma con lesioni qualche volta diverse. Inversamente lesioni identiche si trovano spesso come conseguenza di malattie diverse. Riguardo alla prima proposizione non vi ha dubbio. La nefrite scarlatinosa può, nel primo periodo, essere una nefrite congestizia, più tardi emorragica con notevole iperemia del rene, punti ecchimotici alla superficie dell'organo, rotture dei glomeruli con ematuria. Il rene può essere bianco, grigio, colore di carne di anguilla e di consistenza variabile, talvolta molle, tal'altra alquanto più resistente. Le svariatissime lesioni del rene nell'infezione malarica, note pelle ricerche di Kelsch e Kiener, confermano questa idea. Coi varii tipi anatomici delle nefriti malariche, si potrebbero quasi intieramente ricostituire le forme principali delle infiammazioni renali.

Se poi si studiano le alterazioni renali nel primo periodo di un grande numero di malattie infettive, riuscirà difficile, anche dopo un esame molto accurato, il poter discernere fra le alterazioni osservate, se ve ne ha che sieno proprie della febbre tifoide o del vaiuolo. E ciò perchè le congestioni acute, le nefriti congestizie presentano fra di loro una certa somiglianza. Non minore sarà la difficoltà se il rene è pallido ed edematoso biancastro. Ciò non significa che le lesioni siano identiche, al presente non possiamo scorgere che le analogie che le avvicinano; e se presentano qualche differenza, non sappiamo per anco apprezzarla.

Nel gruppo importante delle nefriti infettive, ove esistessero delle differenze anatomiche fra l'una e l'altra, dovremmo descrivere separatamente la nefrite vaiuolosa, la pneumonica, la nefrite da orecchioni, quella da influenza e così le altre. Non si ritrarrebbe grande vantaggio dallo studio così condotto, più vantaggiosa, invece, riuscirà la classificazione per gruppi. D'altra parte, mettendo nella stessa classe le nefriti congestizie, in un'altra le nefriti con degenerazione e necrosi degli epitelii, in una terza quelle con estese alterazioni glomerulari, non facciamo che porre in pratica il principio di classificazione del quale abbiamo già parlato, avviciniamo, cioè, l'una all'altra delle nefriti da causa varia, ma che presentano maggiori analogie pella lentezza o pella rapidità del loro decorso che per la ripartizione delle loro lesioni. Insomma, riguardo alle nefriti croniche, si tratta della sostituzione di una nozione di fisiologia patologica pura a quella di una duplice entità morbosa mal determinata.

II.

Le espressioni di nefrite parenchimatosa e di nefrite interstiziale non hanno per sè stesse, come dicemmo, alcunchè di preciso e mantengono antiche confusioni. Però, si credette per lungo tempo di avere in mano non solo una

classificazione esatta delle nefriti, ma anche, riferendosi al quadro clinico presentato dall'ammalato, un processo di applicazione comoda al letto di questo. Mettendo in rapporto i sintomi osservati colle lesioni ammesse, se ne deduceva il corrispondente stato dei reni e si poteva così stabilire la prognosi su base sicura. Spesso l'autopsia contraddice la diagnosi, giacchè in molte nefriti croniche troviamo dei reni di mediocre volume, di colore variabile, non rispondenti, nè per l'aspetto, nè pel volume, nè pel peso a nessuna delle due varietà ammesse dai sostenitori dell'antica dicotomia e che non ricordano nemmeno i reni amiloidi od i reni grassi di Johnson. Di qui ne venne la specie della nefrite mista. Colle nuove idee, possiamo noi, appoggiandoci sui sintomi dell'affezione renale e sul suo decorso, farci un' idea sufficientemente esatta delle alterazioni dell'organo e metterle a profitto nella pratica quotidiana?

Abbiasi un ammalato con edema alle palpebre, colla congiuntiva brillante, con edemi agli arti e con grande quantità di albumina nell'urina. Questa poi può essere di peso specifico basso od elevato, abbastanza abbondante od in proporzione pressochè normale, da 1200 a 1400 gr. al giorno. Questi sintomi possono restare invariati per parecchi giorni od anche persistere tali per parecchie settimane. Mancando altri dati ed in presenza di questi soli sintomi desunti dall'esame diretto dell'apparato urinario, è impossibile stabilire od anche sospettare la lesione, il che dimostra che i dati forniti dalla quantità delle urine sono insufficienti. Quest'insieme, difatti, si riscontra in tutte le nefriti, e quando manca l'edema mattutino alla faccia ed agli occhi, si potrebbe a rigore pensare al rene cardiaco; se poi l'albumina tende a diminuire nelle urine, sarà più ragionevole sospettare un'atrofia del rene. Lasciando in disparte tutte queste ipotesi, se, sia coll' interrogatorio diretto dell' ammalato che coi dati forniti dai parenti, si viene a sapere che l'ammalato soffrì qualche tempo addietro di scarlatina, con questo nuovo fattore eziologico la questione si fa subito meno oscura. Allora siamo in grado di poter discutere la forma di nefrite che va svolgendosi, giacchè molte osservazioni hanno messo in sodo che la nefrite scarlatinosa modifica profondamente la tessitura del rene e che l'aspetto dell'organo varia secondo l'intensità e la durata dell'affezione. Se nei primi periodi di questa nefrite, della quale abbiamo potuto ricostruire lo sviluppo e fissare approssimativamente l'inizio, le urine diventano improvvisamente scarse, sanguigne, chiaramente ematuriche, con diminuzione della quantità di urea, possiamo concludere che l'affezione è seria e la nefrite grave. Se il regime latteo non basta a determinare la poliuria, sono imminenti gli accidenti uremici, le convulsioni seguite da un periodo di coma precedono la morte che avviene poco dopo. L'anatomia ci dimostra che i reni sono voluminosi, ricchi di succhi, talvolta pallidi, rosei con punti emorragici, qualche altra alquanto giallastri con numerosissime modificazioni di minore importanza. Il microscopio ci rivela sempre delle lesioni molto gravi diffuse a tutto il rene, ma più accentuate per quello che riguarda i fenomeni infiammatorii a livello dei glomeruli, la cui ostruzione è tale che diventano impermeabili all'urina. In questi reni tutte le parti sono ingrossate e tumefatte, riscontriamo edema interstiziale, glomeruliti gravi, emorragie nei canalicoli, epitelii in via di degenerazione. Insomma, l'organo è abbastanza alterato perchè la sua funzione ne venga abolita e questo, dal punto di vista pratico è il punto più importante. Quando siffatte lesioni sono giunte ad un grado tale, che riesce impossibile il compenso, cessa la lotta. Il termine di nefrite parenchimatosa o, come anche la si chiamò, di nefrite epiteliale non dà certamente che un'idea molto imperfetta delle lesioni che si riscontrano nella scarlatina. Nell'affezione, che

ora consideriamo, la nefrite è bensì l'espressione di uno stato di sofferenza generale dell'organo del quale tutte le parti sono affette, distrutte, infiammate o modificate, ed i glomeruli più delle altre parti; ma gli epitelii ed il tessuto connettivo subiscono anch'essi l'influenza del virus scarlatinoso.

Vi fu un periodo di tempo, nel quale l'importanza delle lesioni glomerulari ed interstiziali fu ritenuta maggiore che le lesioni delle altre parti, e nel quale la nefrite scarlatinosa venne a tutta prima considerata come una nefrite interstiziale acuta (Traube, Beer), poi come una glomerulo-nefrite (Klebs, Kelsch, Coats). Così, la stessa affezione, considerata nelle sue fasi più acute, cioè nelle migliori condizioni possibili di osservazione, serve volta a volta a personificare questo concetto artificiale della nefrite parenchimatosa e dell' interstiziale. Giacchè la nefrite scarlatinosa non può entrare nell'una o nell'altra di tali categorie, è questo un segno che la divisione proposta è troppo schematica. Ciò che è importante dal punto di vista più pratico, come del resto anche dal teorico, si è di sapere che il virus scarlatinoso non rispetta, per così dire, nessuna delle parti dell'organo e che la morte è spesso la conseguenza dei disturbi che esso provoca. Il volume dei reni trova la sua spiegazione nella gravità dei fenomeni infiammatorii dei quali essi sono sede, negli essudati intratubulari ed interstiziali, nelle gravi glomeruliti. L'anatomia e la fisiologia patologiche si accordano per dimostrarci che tali lesioni sono incompatibili coll'esistenza. Così la tumefazione e l'aumento di volume dell'organo sono caratteri anatomici inseparabili dall'idea di rapidità nel decorso dell'affezione. Questa osservazione si applica a tutte le nefriti acute che intervengono bruscamente in una persona di salute florida e decorrono in poche settimane. È impossibile che in queste condizioni, qualunque sia la causa della nefrite, le lesioni non siano diffuse e che l'organo non presenti un aumento di volume. Ma questo carattere è per sè stesso contingente in quanto che, se la nefrite dura a lungo, gli essudati potranno riassorbirsi in parte ed i reni presentare il loro volume presso a poco normale. Il solo elemento che non manca mai si è l'insieme di lesioni bastevoli pella loro intensità o diffusione a spiegare la soppressione del rene come organo depuratore.

Abbiamo già visto come Rayer, Frerichs avevano descritto parecchi gradi e forme anatomiche che si trasformerebbero l'una nell'altra. Più affermativi di Bright, questi autori ammettevano il passaggio dal grosso al piccolo rene, attraverso ad una serie di lesioni intermedie. Tale questione del passaggio per gradi insensibili dai reni voluminosi agli atrofici ha preoccupato molto gli autori tutti che si occuparono di quest'argomento. E la questione è ancora *sub judice*, però noi crediamo che al presente sia quasi risolta. Quando, dopo aver assistito a tutto il decorso di una nefrite, vediamo l'ammalato morire colla sindrome uremica e senza complicazioni viscerali, riteniamo sicuro che le lesioni del rene possono da sole spiegare il succedersi dei sintomi e la morte. In questo caso, adunque, non v'ha dubbio che le lesioni renali sono lesioni arrestate, per esse non è possibile alcuna trasformazione, esse sono arrivate al massimo della loro intensità, e, sia pella loro diffusione, sia pella loro violenza, hanno preparato l'insufficienza renale. Non si potrebbe adunque avere, nel fatto, un passaggio da questa forma anatomica ad un'altra, nella quale il rene sarebbe più piccolo. Ogni qualvolta troviamo, all'autopsia, un rene sclerosato ed indurito, possiamo affermare per certo che il decorso della malattia fu diverso e che non si tratta di lesioni di transizione. Perciò, nella nefrite scarlatinosa, nella nefrite *a frigore*, nella nefrite sifilitica del

periodo secondario, in tutti i casi nei quali la nefrite fu acuta, le lesioni osservate sono lesioni terminali. Non troviamo delle lesioni di passaggio in via di sviluppo, se non quando la morte è la conseguenza non dell'insufficienza renale, ma d'una complicazione che ha interrotto il decorso della nefrite. Riteniamo irrazionale l'ammettere che, eccettuati i casi nei quali la nefrite fu troncata nel suo decorso, si possa avere un passaggio delle alterazioni che essa presenta ad altre più avanzate o di ordine diverso, giacchè hanno, in verità, raggiunto un grado tale da causare la morte. Ciò malgrado, questo argomento merita un certo sviluppo e forse sarà bene avvicinare le lesioni del rene a quelle che si osservano negli altri organi. Potremmo prendere con vantaggio dei punti di confronto nella patologia del fegato, ma la storia delle epatiti acute e delle cirrosi è ancora troppo recente per poter essere concisamente riassunta. Più semplici ed altrettanto dimostrativi riusciranno degli esempi tratti dalle affezioni polmonari.

Quando all'autopsia troviamo in un polmone un vasto focolaio di pneumonite fibrinosa, dei noduli di bronco-pneumonite pseudo-lobare, o dei noduli disseminati in grande numero in ambo i polmoni, in queste lesioni non vediamo il primo grado di una serie di alterazioni i cui effetti più avanzati sarebbero rappresentati dalle forme più caratteristiche della pneumonite cronica. Già da molto tempo, prima che fossero comparse le teorie microbiche, lesioni così estese di pneumonite e di bronco-pneumonite erano considerate come incompatibili coll'esistenza. Se l'ammalato guarisce, tali infiltrazioni polmonari si assorbono, come ci rivela ogni giorno l'ascoltazione. Se, per contro, il polmone si indurisce, ciò devesi al succedersi di pneumoniti, di congestioni polmonari con bronco-pneumoniti parziali, od anche di bronchiti che subiscono fasi di acutizzazione o di remissione; in tutte queste affezioni, le remissioni sono frequenti, numerose, abbastanza prolungate. L'induramento è specialmente notevole nelle pneumoniti a decorso lento, come in quelle professionali. Non si osserva mai, nelle bronco-pneumoniti subacute datanti da qualche mese, la compattezza del tessuto fibroso che si trova nelle pneumoconiosi; si tratta piuttosto di una carnizzazione, nella quale le infiltrazioni cellulari e gli essudati interstiziali sono abbastanza abbondanti. Delle affezioni parassitarie a decorso lento possono così condurre alla pneumonite cronica fibrosa, ma con quale lentezza! Si osserverà questa trasformazione del polmone nelle forme più croniche della tubercolosi polmonare, della morva cronica, dell'actinomicosi. Queste tisi fibrose sono interminabili. Ma non possiamo in nessun modo comprendere la trasformazione di una pneumonite o di una bronco-pneumonite acuta con essudazione alveolare in una pneumonite cronica fibrosa.

Insomma, la pneumonite e la bronco-pneumonite rappresentano, come la nefrite acuta, delle lesioni arrestatesi nel loro sviluppo e non suscettibili di trasformarsi. Due soltanto sono gli esiti possibili: l'assorbimento degli essudati e dei focolai di congestione, o la loro permanenza seguìta ben presto dalla comparsa di fenomeni asfittici. Adunque, l'estensione e la generalizzazione delle lesioni si oppongono al risolversi della malattia e pella loro stessa intensità la vita resta immediatamente compromessa. Perciò vediamo delle forme anatomiche diverse affatto l'una dall'altra con effetti identici: sotto tale riguardo, la bronchite capillare, l'edema acuto del polmone e la bronco-pneumonite si equivalgono. Perchè il polmone si trasformi in una massa fibrosa, densa, appena riconoscibile, occorre una serie di infiammazioni ripetute

degli alveoli; queste irritazioni sono successive, decorrono ad attacchi, distruggono l'epitelio, determinano la reazione lenta del connettivo che, in certi punti, col tessuto elastico e col pigmento polmonare, rimane il solo elemento riconoscibile. Tale ipertrofia della trama organica non è il risultato della trasformazione degli essudati di una pneumonite, di una bronco-pneumonite anteriore, o di una serie di bronco-pneumoniti, ma costituisce la prova tangibile di un'irritazione spesso ripetuta del tessuto connettivo per una causa che deve determinarsi.

Qui, come nel rene, vedremo lo stesso fattore eziologico, si tratti di agente tossico od organizzato, determinare forme anatomiche molto diverse, a seconda che, pel suo meccanismo di azione, di virulenza e di localizzazione, determinerà infiammazioni acute, lente o croniche.

Da questo confronto fra le alterazioni del polmone e quelle del rene, confronto che potrebbe estendersi anche alla patologia di altri organi, è ragionevole dedurre che l'*eziologia* e la *durata* speciale a ciascuna malattia spiegano naturalmente lo stato delle lesioni anatomiche, che si trovano all'autopsia, e le lesioni sono dipendenti da questi due fattori invece di dominarli; i disordini organici si spiegano coll'influenza combinata di questi due elementi, e perciò non possono servire per una classificazione generale. Così non abbiamo un processo unico che risponda al concetto teorico di Rayer e di Frerichs; esso è inammessibile come quello della dicotomia di Wilks e Johnson. E, pur ammettendo come vera la teoria della pluralità delle nefriti, possiamo facilmente concludere per una classificazione più naturale. Difatti, non troviamo lesioni anatomiche abbastanza costanti da caratterizzare una malattia. Nulla di più variabile e polimorfo della lesione, giacchè, per sè stessa, è dovuta a cause variabili. Non vi ha quindi necessità di sostituire all'antica dicotomia una classificazione puramente anatomica. È quindi altrove che bisogna indirizzarsi per definire tale questione, giacchè la pluralità anatomica è sempre subordinata alla varietà delle cause ed all'intensità della loro azione.

Per dimostrare fino a qual punto la nozione eziologica abbia valore prendiamo un altro esempio. Abbiasi un ammalato di media età con notevole albuminuria, anasarca più o meno imponente, che presenti cioè il quadro di una nefrite cronica nel periodo di stato. Egli è pallido, la sua pelle è secca, l'appetito scarso; va soggetto a passeggiere cefalee, a disturbi particolari della sensibilità, come prurito, a fenomeni muscolari come crampi nei muscoli. Negli antecedenti di questi ammalati non troviamo altra origine probabile della nefrite che una sifilide pregressa. Se l'infezione è recente e l'ammalato non ha ancora oltrepassato il periodo secondario, si è autorizzati a diagnosticare una nefrite subacuta. La quale si comporterà presso a poco come la nefrite *a frigore*, colla differenza però che essa è curabile come la nefrite da scarlatina. Contrariamente a questa però, l'aspettazione e la dieta lattea non sono sempre sufficienti a trionfare del male; allora si deve imporre la cura specifica, benchè la sua azione non sia sicura. In caso d'insuccesso, troviamo dei reni con lesioni estese a tutto il labirinto che dànno ragione all'esito fatale. Ma, se in questi ammalati la sifilide risale a data molto più antica, tale che abbia già agito sull'organismo intero, e siano già comparsi sintomi terziari, potremo, per così dire senza tema di errare, eliminare la prima ipotesi. Se, quasi sempre, in un'epoca egualmente lontana dall'infezione sifilitica, l'albuminuria compare in modo insidioso, senza essere accompagnata da sintomi generali come nel primo caso, si tratta di una forma ancora più grave di

lesione del rene, della degenerazione amiloide. All'autopsia, il rene può, secondo le circostanze, essere aumentato di volume, di dimensione normale o leggermente diminuito, questo importa poco; il fatto più importante è l'estensione e la generalizzazione delle lesioni amiloidi. Quali sono i dati che ci servono per distinguere due forme di nefrite così disparate, dipendenti dalla stessa causa, la sifilide? La nozione della causa e quella della durata. Senza questi due dati, col solo esame dell'ammalato e prendendo in considerazione i sintomi determinati dai disturbi della funzione renale, riesce impossibile una diagnosi sicura. Nella seconda ipotesi, si tratta di vera nefrite o di degenerazione amiloide di origine sifilitica? Si è l'osservazione clinica che ha permesso di stabilire tale relazione fra la cachessia sifilitica e la degenerazione cerea, e che ci autorizza a supporre l'esistenza di quest'alterazione speciale quando troviamo associati gli stessi elementi diagnostici.

III.

Malgrado gli inconvenienti di una classificazione puramente anatomica, nuovi tentativi vennero fatti per trovare, nelle lesioni isolate, nel loro modo di raggrupparsi o nel loro succedersi nella stessa nefrite, dei tipi invariabili. Nella nostra trattazione possiamo lasciare in disparte le teorie di Weigert e di Wagner, le quali ammettono l'inizio delle lesioni costantemente dagli epitelii e la partecipazione secondaria del tessuto connettivo. È la teoria in certo modo opposta a quella già sostenuta da Beer e Traube, i quali non ammettevano come nefriti se non le affezioni renali nelle quali eravi alterazione del tessuto connettivo, rappresentando gli epitelii alterati in via secondaria per questi autori sempre delle lesioni degenerative. Ma il loro concetto sulla malattia di Bright si avvicina nel suo insieme a quello che abbiamo sostenuto noi e, malgrado tutto, conclude pella moltiplicità delle forme; perciò non sono affatto, come già si disse, degli unicisti, e la loro teoria non ha nulla di comune con quelle di Frerichs e Rayer. Noi ci avvicineremo di più alla dottrina svolta in un'opera considerevole, quella di Lecorché e Talamon. Dopo aver fatto un riassunto storico molto accurato delle classificazioni antecedenti, questi autori enumerano le espressioni usate al presente. I termini nefrite parenchimatosa, nefrite interstiziale, epiteliale, connettiva, grosso rene bianco o piccolo rene contratto, sono insufficienti per dare un'idea esatta di quanto debba intendersi sotto il nome di morbo di Bright. " L'istologia, dicono essi, è arrestata dalla somiglianza delle lesioni nelle forme più diverse, l'anatomia patologica dalla molteplicità dell'aspetto macroscopico, la clinica dalla necessità di riconoscere che tutti i sintomi possono osservarsi in tutte le varietà. Questi varii metodi di ricerca ci forniscono dei fatti, ma non dei mezzi per interpretarli. È però innegabile che se fra questi fatti vi hanno analogie, vi hanno anche differenze; è innegabile cioè che nè il decorso generale dell'affezione, nè l'evoluzione delle lesioni renali sono le stesse in tutti i casi, che, insomma, il grosso rene bianco non è identico al piccolo rene rosso „.

Chiunque abbia seguìto la discussione generale che precede non può a meno che dichiarare che si rispose nel modo più ampio a tutti i quesiti; si paragonarono di proposito le forme anatomiche delle nefriti alle infiammazioni del polmone, molto più semplici a seguirsi nel loro decorso e sulle quali pare si sia perfettamente d'accordo, per rendere accessibili queste idee di anatomia patologica. Se la questione delle nefriti è ancora oscura, ciò accade

perchè si attribuisce alle alterazioni del rene un valore esagerato invece di ritenerle, come quelle del cuore, del polmone e del fegato, quali manifestazioni diverse di processi morbosi molteplici. Più avanti Lecorché e Talamon dicono: " La questione non istà nel sapere se il grosso rene bianco può diventare un piccolo rene bianco od un piccolo rene rosso, o se il piccolo rene rosso o bianco, fu, in una data epoca, un grosso rene bianco. Nè l'una nè l'altra delle due ipotesi non sono nemmeno probabili „. Di poi, facendo il paragone fra la pneumonite caseosa e la tisi fibroide, essi dimostrano che non è possibile la trasformazione dell'una nell'altra, come non lo è quella del grosso rene bianco nel piccolo rene rosso. Per questi autori adunque, il grosso rene bianco è " l'ultimo studio di un processo mortale; la sua esistenza stessa esclude ogni idea di ulteriore trasformazione che sarebbe incompatibile colla vita; si tratta di uno stadio finale come il piccolo rene bianco o rosso. Queste due forme di rene non si trasformano l'una nell'altra, esse rappresentano l'ultimo stadio, l'espressione definitiva di un' infiammazione che decorse in modo diverso. Il vero quesito sta nel ricercare quale fu lo stato antecedente dei reni, e perchè l'infiammazione primitiva determinò in un caso un grosso rene bianco, nell'altro un piccolo rene bianco od un piccolo rene rosso „.

Questo sviluppo, col suo rigore e colla sua chiarezza, contrasta coll' indeterminatezza dell' inizio e col rimprovero mosso al microscopio di mostrare dappertutto l'*analogia delle lesioni nelle forme più svariate.* E dopo ciò, perchè far risorgere il dubbio sotto questa forma? " Trovandoci in presenza di un rene grosso, molle, variegato, saremo autorizzati a credere che se l'ammalato fosse vissuto qualche tempo ancora, il processo sarebbe terminato con un grosso rene bianco. Però in fondo non sappiamo nulla di sicuro e non possiamo affermare che non avrebbe condotto egualmente ad un piccolo rene rosso. D' altra parte, trovandoci in presenza di un rene rosso, diminuito di volume, disseminato di depressioni e di granulazioni, possiamo noi affermare che esso sarebbe in seguito diventato con sicurezza un piccolo rene rosso? No certamente, il microscopio non può darci questa sicurezza. Poichè, anche in questo periodo, potrebbero ancora sopravvenire le modificazioni che dànno l'aspetto bianco giallastro al parenchima renale e l'autopsia potrebbe far rilevare infine un piccolo rene granuloso „.

E qui ricompare la tendenza a ricercare nei gradi estremi delle alterazioni renali dei tipi anatomici ben distinti, esclusivi, aventi un'esistenza propria, ed ai quali converrebbe riferire tutte le lesioni che se ne differenziano. Quale interesse abbiamo noi di sapere se un rene più o meno variegato può trasformarsi in una forma anatomica diversa e cambiare aspetto? Indubbiamente il microscopio non ci permetterà di poter sempre affermare che la lesione si è arrestata nel suo decorso e che essa rappresenta l'ultimo stadio di un'infiammazione che determinò la morte. Però, è coll' esame delle alterazioni istologiche che potremo affermare se la distruzione dell'apparato glomerulare e delle cellule dei tubuli contorti è abbastanza avanzata da determinare l'insufficienza renale. Se l'ammalato è morto per qualche affezione intercorrente, possiamo credere al contrario che un rene rosso ridotto di volume avrebbe potuto subire un'atrofia ancor più grave. Riprendiamo il confronto fra queste lesioni e quelle polmonari della tisi, giacchè tale confronto è il preferito. Un tubercoloso muore con un' infiltrazione caseosa circoscritta del polmone e con focolai di bronco-pneumonite disseminati irregolarmente, la sua morte potè essere provocata da tubercolosi miliare o da una semplice bronchite acuta o da un'eruzione finale di un'affezione intermittente; è probabile che se il paziente

fosse sopravvissuto, avremmo veduto svilupparsi, nei punti primitivamente caseosi, delle caverne, e, nei piccoli focolai di bronco-pneumonite, delle metamorfosi fibrose con cicatrizzazioni parziali dei tubercoli, forse anche delle dilatazioni bronchiali e molte altre lesioni accessorie capaci di modificare l'aspetto, il colore e la consistenza del parenchima. Pel rene si tratta della stessa questione, che non è più importante. Le alterazioni che presenta questo organo variano collo stadio dell'affezione, colla violenza, col succedersi e colla natura degli attacchi cui è soggetto.

Lecorché e Talamon, non trovando nell'esame anatomico degli organi la soluzione tanto desiderata del quesito, invocano dall'eziologia e dalla patologia sperimentale dei dati più precisi.

Confrontando i risultati forniti dall'esperimento col reperto anatomico dei reni nelle discrasie, trovano delle analogie nella localizzazione primaria delle lesioni nel glomerulo, così che a poco a poco si vede sorgere una nuova classificazione anatomica. È abbastanza curioso l'assistere a tale evoluzione: " L'esperimento ci ha dimostrato che, qualunque sia la causa dell'albuminuria, la *lesione prima e fondamentale è costituita sempre da un'alterazione del glomerulo;* rapidamente del resto e, qualche volta simultaneamente, gli altri elementi del rene, vasi, connettivo, cellule dei tubuli, non tardano ad alterarsi. Sembra però che le lesioni degli epitelii si riscontrino di regola nelle esperienze praticate sugli animali; alcune sostanze, quali il fosforo e l'arsenico, hanno a questo riguardo un'influenza speciale e quasi esclusiva; ma, dopo un certo tempo, si trovano sempre traccie d'infiltrazione cellulare nel tessuto interlobulare. Secondo la natura della causa, e specialmente secondo il suo modo di agire e la sua intensità, si possono distinguere due varietà evolutive delle lesioni: talvolta la glomerulo-tubulite è rapida, acuta, più o meno diffusa; tal'altra è lenta, cronica, più o meno circoscritta; il tipo della prima varietà è la glomerulo-nefrite da cantaridina ad alte dosi; il tipo della seconda è la nefrite da piombo a dosi refratte..... Possiamo adunque ridurre a tre i modi possibili d'iniziarsi dell'affezione: una glomerulo-nefrite acuta diffusa, una glomerulo-nefrite acuta disseminata, una glomerulo-nefrite cronica circoscritta „.

Riguardo al grosso rene bianco, non lo si può riprodurre sperimentalmente e la degenerazione grassa e l'infiltrazione amiloide sono lesioni secondarie in rapporto collo stato generale del soggetto e non costituiscono per sè stesse la causa della nefrite.

La semplificazione proposta da Lecorché e Talamon è basata su questo assioma: ogni nefrite è una glomerulo-nefrite; di modo che a lato della nefrite parenchimatosa di Virchow, dell'interstiziale di Traube, della glomerulo-nefrite di Klebs riservata dall'autore a certi casi, viene a porsi *una glomerulo-nefrite che rappresenta in ogni albuminuria la lesione prima e fondamentale.* Riguardo alla nefrite amiloide ed alla degenerazione grassa dei reni, esse sono subordinate alla nefrite primitiva. Non si potrebbe attribuire maggiore importanza a delle lesioni che sono del resto lungi dal presentare una tale frequenza ed una tale ripartizione.

Gli avvelenamenti da fosforo e da arsenico, checchè ne dicano Lecorché e Talamon, non provocano una glomerulo-nefrite. Le lesioni glomerulari si sviluppano lentamente in tali avvelenamenti, sono sempre leggiere e non si trovano che molto tardi negli animali che sopravvivono (Cornil e Brault, Senator). Qual posto daremo in questa classificazione alle alterazioni degenerative ed

alle necrosi cellulari che si trovano nelle malattie infettive, come la difterite, il vaiuolo, il tifo? Qual posto daremo alle lesioni studiate da Kelsch, Bartels, Straus nel colèra, ed a quelle non meno importanti che tutti gli autori descrissero nell'ittero grave?

Dopo la loro esposizione anatomica, Lecorché e Talamon concludono: " L'esperimento ci insegna che ogni nefrite nel suo inizio è nello stesso tempo interstiziale ed epiteliale, e l'anatomia patologica dimostra che in tutte le fasi ed in tutte le varietà le lesioni colpiscono contemporaneamente i due elementi. Il *processo istologico iniziale e fondamentale è adunque unico*, la lesione comincia dal glomerulo e dall'epitelio dei canalicoli; la proliferazione connettiva è un fenomeno secondario, giacchè il tessuto connettivo tende a sostituire gli elementi secretori distrutti ".

È precisamente per giungere a discutere questa dottrina che abbiamo citato le opinioni precedenti; difatti riteniamo molto importante far luce su tale questione molto più complicata in teoria che in pratica. Sappiamo già qual valore debba attribuirsi all'identità del processo che riscontriamo nell'inizio di ogni nefrite. L'osservazione giornaliera ci dimostra il contrario, non solo riguardo alle affezioni con tendenza degenerativa, ma anche riguardo alle nefriti stesse. Se il tessuto connettivo partecipa alle lesioni, ciò non succede perchè sia un tessuto destinato a colmare i vuoti; esso si altera perchè fu direttamente irritato. D'altra parte, dal punto di vista clinico, le lesioni connettivali hanno così poca importanza che si potrebbero quasi trascurare essendo, per Lecorché e Talamon, sempre secondarie. Le alterazioni di questo tessuto hanno una parte così scarsa che la glomerulo-nefrite corrisponde insomma al termine di *nefrite*.

Inoltre, sia che si parli di glomerulo-nefrite o di nefrite, il certo si è che, come più volte ebbimo occasione di ripetere, il punto di partenza dell'affezione non è *uno solo*. Le sostanze che attraversano il filtro renale, veleni, tossine, microbii non hanno la stessa azione sui glomeruli e sugli epitelii; ciò che differenzia le lesioni iniziali dalle finali è costituito dell'azione diversa delle cause molteplici che agiscono sul rene e dall'azione varia di ciascuna di queste cause a seconda che la sua influenza è violenta od attenuata. Per dare un esempio, possiamo, colla medesima sostanza tossica, determinare congestione, emorragie, infiammazione acuta, lesioni croniche a seconda delle dosi somministrate; in tutti questi casi l'aspetto del rene sarà diverso ed il processo patologico non sarà *uno*, ma variabile.

Questo *processo iniziale fondamentale* condurrebbe, secondo Lecorché e Talamon, con meccanismi diversi ad un unico risultato, al morbo di Bright. Il quale, caratterizzato dalla triade sintomatica, *albuminuria*, *uremia*, *edema*, corrisponde alla triade anatomica: *glomerulite*, *lesioni delle cellule dei tubuli*, *astenia cardio-vascolare*. Il morbo di Bright, dicono questi autori, costituisce " un tutto affatto definito come lo è l'asistolia nelle affezioni cardiache. Come l'asistolia, la sindrome del morbo di Bright può essere precoce, passeggera, curabile; come essa, può manifestarsi a più riprese, e ad intervalli più o meno lunghi, prima di arrivare all'ultimo stadio ed alla crisi mortale; come essa, finalmente, può manifestarsi subito continua, incurabile, fatale, malgrado ogni tentativo terapeutico ".

Si noterà di passaggio questo nuovo concetto del morbo di Bright, del quale fa parte integrante l'uremia. L'uremia inoltre non sarebbe necessariamente ed esclusivamente legata alle alterazioni delle cellule, giacchè può comparire in seguito a qualsiasi causa capace di sopprimere la funzione del rene (ostruzione

degli ureteri, legatura dei vasi, ecc.). Comunque sia, sappiamo che l'asistolia non è affatto un tutto definito, è uno stato particolare della circolazione che indica la mancanza dell'equilibrio fra le circolazioni venose ed arteriose, e, prendendo in considerazione le lesioni del cuore, che la possono determinare, si vede che non è possibile un confronto fra queste ed il processo *iniziale fondamentale delle nefriti*, poichè si può giungere all'asistolia per lesioni di orifizi, per degenerazione del muscolo cardiaco, per alterazioni del pericardio. Il morbo di Bright considerato in tal modo ed avvicinato all'asistolia non è più che un modo di essere, costituisce una specie di rottura dell'equilibrio nella funzione renale che interviene in una data epoca del decorso delle lesioni renali.

Difatti, possiamo ottenere sperimentalmente e tener dietro clinicamente alla distruzione anatomica ed alla soppressione della funzione del rene con procedimenti molto numerosi, che nella loro origine non hanno alcuna unità di azione, ledendo talvolta tutti o parte degli epitelii, tal'altra contemporaneamente epitelii e glomeruli. La lesione da essi prodotta può essere meno grave, distribuirsi in modo ineguale sugli epitelii e sui vasi; invece di cominciare dalle arterie può avanzarsi pelle vie escretorie sotto forma di nefrite ascendente o di idronefrosi. Quanto importa stabilire si è come agiscono queste cause, con quale frequenza e con quale rapidità. La conclusione di questo discorso può riassumersi così: le lesioni iniziali e le finali delle nefriti sono svariatissime; le cause che determinano tali alterazioni così svariate sono molteplici, non vi ha che un elemento il quale conservi un'apparente unità, è la sindrome corrispondente alle ultime fasi della distruzione del rene, e lo si comprende facilmente, giacchè essa è in rapporto colla perdita della funzione e la funzione non cambia mai.

Le considerazioni precedenti ci conducono a conclusioni sicure e pratiche. Non vi ha dubbio che non si può parlare di *unità* o di *dualità* del morbo di Bright; ma, per contro, non avremmo alcun vantaggio a prendere come base di descrizione le numerose forme anatomiche che l'osservazione ci fa conoscere. Difatti, se i reni lesi variano pel volume, pella consistenza, pella forma, pel colore, pello stato della loro superficie, pelle granulazioni, pella variegazione, tutti questi elementi dipendono dalla rapidità o lentezza, dalla violenza o leggerezza del processo. Le infezioni e le intossicazioni acute irritano, infiammano, distruggono in massa; le affezioni croniche, le discrasie, le intossicazioni croniche distruggono a poco a poco la ghiandola per una serie di infiammazioni circoscritte o degenerazioni parziali. Insomma, le lesioni renali sono talora superficiali e passeggere, tal'altra diffuse e profonde, talvolta lente a prodursi con periodi di arresto, ma sempre soggette a ricadute progressive, fatali. In quest'ultimo caso, conducono alle più notevoli atrofie.

Tenendo conto dei due fattori più importanti nel decorso di ogni nefrite: 1° intensità del processo distruttore, intimamente legato alla causa che lo determina; 2° durata del processo, possiamo descrivere successivamente: delle *nefriti acute*, delle *nefriti subacute*, delle *nefriti croniche*, delle *degenerazioni del rene* e *necrosi rapide di esso*, delle *degenerazioni croniche*. Ognuno di questi gruppi non comprende una forma ben definita, ma delle manifestazioni diverse, la cui ragione d'essere è spiegata dall'eziologia, e che certe analogie permettono di raggruppare in una unica descrizione. Per essere strettamente coerenti converrebbe studiare ogni nefrite insieme alla malattia che l'ha prodotta. Questa proposizione è, del resto, rigorosamente applicabile alla patologia di tutti gli organi.

CAPITOLO VIII.

DELLE NEFRITI PASSEGGIERE NEFRITI DELLE MALATTIE GENERALI FEBBRILI NEFRITI INFETTIVE NEFRITI DELLE INTOSSICAZIONI ACUTE

Col termine generico di *nefriti passeggere* si possono descrivere la maggior parte delle modificazioni che subisce il rene nel primo periodo delle piressie, delle infezioni e delle intossicazioni.

Le intossicazioni osservate nell'uomo e quelle provocate sperimentalmente negli animali possono bensì determinare di tali nefriti passeggere, ma pel medico riesce più utile seguirle e studiarle prima di tutto nelle malattie infettive. È risaputo con quale frequenza si hanno alterazioni renali nella difterite, nell'ileo-tifo, nella pneumonite. In queste tre malattie, per non citarne altre, si ha di regola l'albuminuria o, più esattamente, la mancanza di essa costituisce un'eccezione. Secondo le osservazioni di Gubler, nella febbre tifoidea, fin dai primi giorni o al più tardi, nel secondo settenario, l'albumina comparisce sempre ad un dato momento. La comparsa di urine albuminose in queste affezioni non è in generale di prognosi infausta. Questo sintoma può scomparire rapidamente come è apparso, senza lasciare traccie, senza che il rene manifesti in avvenire che fu sede di una lesione.

Dal punto di vista clinico, le alterazioni renali nelle febbri costituiscono una cognizione già molto antica, poichè Rayer descrisse la nefrite nel vaiuolo, nel morbillo, nell'ileo-tifo e, fondandosi su dati avuti da altri, nella febbre gialla. In un capitolo molto esteso tratta della nefrite scarlatinosa ed indica i rapporti che possono passare fra la nefrite albuminurica e la pneumonite: " Lo studio delle lesioni renali e delle modificazioni dell'urina nelle febbri eruttive, dice quest'autore, venne trascurato fino a questi ultimi anni; e perciò non dobbiamo meravigliarci se abbiamo sì poche cognizioni sullo stato dei reni di individui morti per febbri eruttive o per malattie secondarie a queste „. Malgrado questo avviso, lo studio delle nefriti acute fece pochi progressi fino a questi ultimi tempi.

Non si ammetteva l'esistenza di una nefrite che per il passaggio dell'albumina nell'urina e per un lungo periodo di tempo quest'albumina venne considerata non in rapporto con una lesione del rene, come supponeva Rayer, ma come una modificazione dell'albumina normale con proprietà fisico-chimiche particolari che ne permetteva il passaggio attraverso il filtro renale non leso. Donde le teorie della *superalbumosi* dovuta ad un eccesso di albumina incompletamente ossidata nel sangue e delle *albuminurie discrasiche* di Jaccoud e Semmola. Al presente la questione è ben definita. Per gli uni vi ha sempre lesione renale e l'albumina non può passare nelle urine se non viene a realizzarsi tale condizione anatomica; per gli altri, conviene distinguere l'albuminuria dei primi giorni, *albuminuria febbrile*, da quella della fine del 2° settenario e del principio del terzo in rapporto con una lesione renale. L'albuminuria

febbrile (Gerhardt) comparisce nelle malattie infettive nell'acme della febbre e scompare con essa. Invece di albumina coagulabile, od insieme ad essa, troviamo spesso del *propeptone* (Senator). Nella patogenesi di quest'albuminuria precoce conviene tener conto dell'aumento dell'urea e dell'acido urico, come dell'influenza dell'aumento di temperatura sul sangue (Senator), delle modificazioni della pressione sanguigna intrarenale, dipendente essa stessa da un'attività accresciuta od indebolita del muscolo cardiaco. Secondo Lecorché e Talamon, non si dovrebbe nemmanco tener conto dell' influenza dell' ipertermia nella produzione di tale albuminuria precoce, giacchè gli effetti dell'aumento di temperatura sono sempre tardivi. Secondo questi autori, l'albuminuria delle malattie acute è un'albuminuria da stasi con diminuzione della celerità e della pressione sanguigna; ripete lo stesso meccanismo dell'albuminuria cardiaca e corrisponde ad una glomerulite desquamativa.

Finalmente, secondo Bouchard, qualunque sia lo stadio della malattia nel quale compare albumina nell'urina, talvolta essa è retrattile e vi ha lesione renale insieme col passaggio di microbii nell'urina (la nefrite sarebbe conseguenza di questo passaggio); tal'altra l'albumina non è retrattile e questo fatto è intimamente legato ad una discrasia passeggiera, il rene è sano. In un capitolo precedente si trattò già la questione concernente il valore che conviene attribuire al carattere della retrattilità o non retrattilità dell'albumina emessa colle urine. Fino a più ampia dimostrazione, non è ben stabilito che fra le due varietà esista una differenza di composizione, la quale permetta una diagnosi differenziale. Però si deve fare una riserva pel futuro, giacchè ricerche già numerose tendono a far credere che nel periodo febbrile e nell'inizio delle nefriti infettive, la proporzione della globulina aumenta mentre la sierina può mancare nell'urina. In tal caso non si avrebbe una vera albuminuria, ma una pseudo-albuminuria (Jaccoud) (1). La globulina proviene dal sangue o dai detriti cellulari del rene, esiste in eccesso nel sangue? Tali quesiti non sono ancora risolti, in ogni caso, la globulina è meno retrattile della *sierina*, ma insieme con queste sostanze albuminoidi ne troviamo altre, quali il propeptone non coagulabile col calore e di origine ancora incerta. L'albuminuria dell'inizio si continua quasi sempre senza interruzione con quella del periodo nel quale l'albumina coagula chiaramente al calore, quando cioè la partecipazione del rene non è più dubbia.

Anatomia patologica. — In una delle malattie citate nel principio di questo capitolo, quando la morte avviene verso il secondo o terzo settenario, quando cioè si ha ancora albuminuria, si trovano lesioni renali ben chiare. Di regola i reni sono aumentati di volume. Essi sono voluminosi, liscii, pesanti, generalmente più pallidi nella difterite, più rossi nella pneumonite, di un colore intermedio nel tifo; sono pure grossi, turgidi, aumentati di un terzo o della metà nel vaiuolo grave. Nei caratteri anatomici non vi ha alcunchè di assoluto, giacchè nella stessa malattia, nella difterite, Fürbringer trovò i reni anemici mentre noi li trovammo congesti; ma vi hanno varie lesioni le quali sono in rapporto colla virulenza e colla quantità del virus. E ciò ci viene dimostrato in modo più evidente dall'esame istologico dei reni alterati. Mettendoci da questo punto di vista, abbiamo tentato (2) di dare un'idea generale dell'anatomia patologica delle nefriti che intervengono nel primo stadio delle malattie infet-

---

(1) Jaccoud, Sur la pluralité des albumines urinaires; *Clin. de la Pitié*, 1885.

(2) Cornil e Brault, Étude sur la pathologie du rein, p. 161 e seguenti.

tive e, per dimostrare chiaramente che il processo non era unico, ma che le condizioni che determinano lesioni renali erano varie, abbiamo proposto delle divisioni fondate soltanto su caratteri di predominanza. In nessuno di questi gruppi vi ha, come ripetemmo ben di spesso, il primo stadio od il primo gradino di una serie di alterazioni che possono condurre dalla congestione alla nefrite glomerulare, in ciascuna varietà vi ha l'indice di una reazione speciale rispondente all'intensità dell'irritazione.

Non è qui il caso di dare una classificazione già vecchia delle principali varietà di nefrite. Le divisioni prescelte corrispondevano, all'epoca nella quale furono proposte, all'insieme dei fatti, e rivelavano un progresso nello studio delle nefriti infettive, dimostrando che il meccanismo della loro produzione era più complicato, dovremmo dire più variato di quanto non fosse ammesso fino allora.

La *nefrite congestizia* si osserva specialmente nella pneumonite e nell'albuminuria precoce della scarlatina, ma può anche darsi nel vaiuolo, nella difterite, nell'ileo-tifo.

Le differenze di colorazione dell'organo dipendono dal grado di congestione, dall'abbondanza dei prodotti di essudazione nei canalicoli, dall'alterazione più o meno profonda delle cellule epiteliali dei *tubuli contorti.* I capillari della sostanza corticale sono dilatati, ma molto irregolarmente. Qualche glomerulo presenta in tutto od in parte le sue anse distese di sangue. In certi punti tale congestione conduce alla rottura ed il sangue stravasa fra il glomerulo e la capsula del Bowmann (1). Il canalicolo che parte da essa è in parte occupato da ammassi di globuli rossi. Le cellule dei canalicoli contorti presentano la tumefazione torbida, lo stato granuloso ed opaco della loro base, l'aspetto jalino della parte libera. Il corpo cellulare è talvolta occupato da granulazioni giallo-brunastre, probabile residuo della distruzione dei globuli rossi, i *tubuli contorti* contengono nel loro lume un essudato mucoso o reticolato con impigliate delle cellule linfatiche. Questa forma di nefrite è certamente la meno grave di quante si possono osservare nel periodo iniziale delle malattie infettive. Tutte queste lesioni possono regredire; eccezionalmente, se la causa irritante continua ad agire, in un periodo più avanzato possiamo osservare la dilatazione progressiva dei canalicoli e la formazione di essudati più consistenti; perciò, quando la morte avviene prematura, la lesione renale non rappresenta che una scarsa parte delle alterazioni organiche trovate all'autopsia.

In alcune nefriti si trovano talvolta accumulate negli spazii intertubulari un grande numero di cellule linfatiche, sono quelle nefriti che abbiamo descritto sotto il nome di *nefriti con predominio dei fenomeni di diapedesi.* Le cellule linfatiche sono riunite sotto forma di ammassi nodulari od infiltrate fra i tubuli per un lungo tratto. A livello dei glomeruli la cavità è ordinariamente libera, ma nella parte esterna della capsula del Bowmann si trovano gli stessi elementi disposti in una o più serie, compressi contro la capsula e che, ad una certa distanza, dissociano leggermente i tubuli.

Altrove, la diapedesi è specialmente intensa nel punto in cui l'arteria penetra nel glomerulo, formando attorno ai vasi un manicotto cilindrico o a mezza luna, la cui parte larga posa sul vaso, ed i margini affilati terminano a punta sfiorando la capsula del Bowmann. Questa disposizione anatomica è così sin-

(1) Nella tesi di Caussade: De la néphrite pneumonique (1890), si troverà una descrizione molto particolareggiata delle lesioni emorragiche.

golare, che già da lungo tempo era stata notata, le lesioni epiteliali passavano inavvertite od almeno, pur non essendo affatto trascurate, erano ritenute come accessorie. E ciò costituisce una lacuna nelle antiche osservazioni. L'infiltrazione del rene da parte delle cellule linfatiche sarebbe invero di poca importanza, se nello stesso tempo il glomerulo e la parte ghiandolare dell'organo avessero conservato intatte le loro proprietà fisiologiche.

Si comprende, come per l'accumulo soltanto di questi elementi l'aspetto del rene venga modificato: esso è più bianco o più fortemente solcato da macchie che spiccano pella loro pallidezza sul rimanente dell'organo. Questa varietà di nefrite, che con Wagner possiamo chiamare *linfomatosa*, venne per lungo tempo considerata come il tipo della nefrite acuta. Difatti è questa che venne descritta da Traube, Klebs e Kelsch, e che ritroviamo più o meno accentuata nelle osservazioni di Biermer, Wagner, Coats, Hortolès, riguardanti i primi stadii della nefrite scarlatinosa. La sua chiarezza è altrettanto grande in alcuni casi di vaiuolo, di difterite o di ileo-tifo. Ma la si trova ancora più spiccata nelle affezioni a tendenza pioemica, come la risipola. Passato questo stadio, dei piccoli ascessi compaiono alla superficie dei reni. In tale stadio la nefrite è chiaramente suppurativa o prodotta da un' infezione secondaria aggiuntasi alla malattia primitiva. Si manifesta con piccoli ascessi confluenti o con infarti pio-settici. A questa complicazione sono dovuti gli ascessi consecutivi agli embolismi capillari dell'endocardite infettiva, la nefrite secondaria all' ileo-tifo della quale Rayer descrisse parecchi casi e che venne poi studiata di nuovo da Tapret e Roger. Dopo questi autori, le osservazioni riguardanti siffatta forma si sono moltiplicate.

L'influenza delle malattie infettive sul rene può manifestarsi ancora in altro modo. In tal caso, si nota scarsa la reazione infiammatoria, poco o nullo l'essudato nei canalicoli; quelle che dominano sono le alterazioni degenerative (1). Gli epitelii appaiono tumefatti, infiltrati di grosse granulazioni translucide, il loro nucleo è vescicoloso. Il corpo cellulare ed il nucleo sono difficilmente colorabili, qualche volta la colorazione è impossibile. La cellula contiene in tal caso due o tre corpi vitrei derivanti dalla precipitazione delle sostanze albuminoidi del protoplasma, si ha cioè la *necrosi da coagulazione*. La cellula può anche contenere una fina emulsione granulo-grassa, quale si osserva nell'ittero grave. Il rene è grosso, liscio, grigiastro o leggermente giallastro.

Tutte queste varietà di nefriti hanno un carattere comune che deve essere fatto notare: l'integrità relativa del glomerulo. Esso è sede di lesioni più gravi nella prima e nella seconda forma che nella terza, ma lesioni siffatte sono molto meno importanti che nelle nefriti croniche. Questa rapida rassegna delle lesioni che si osservano nelle nefriti acute passeggere dimostra che la loro descrizione fu alquanto modificata da qualche anno a questa parte. Essa in ogni caso dimostra che conviene abbandonare del tutto l'idea di Virchow sulla nefrite superficiale circoscritta ai tubuli escretorii della ghiandola. Le nefriti delle febbri non sono nefriti esclusivamente epiteliali, perchè l'epitelio non è il solo elemento leso. Queste nefriti si riflettono su tutto il parenchima, specialmente sui tubuli contorti; affettano tanto i vasi quanto i glomeruli, e perciò meritano il nome di nefriti totali o di nefriti diffuse. Esse sono congestizie,

(1) V. in seguito il capitolo: *Degenerazione grassa.*

iperemiche, emorragiche, catarrali, degenerative, a seconda del punto del parenchima che si prende in esame ed a seconda del caso che si osserva.

Patogenesi. — Al presente possiamo comprendere meglio queste forme e cercare di studiarne la patogenesi. Per qualche tempo, seguendo Kannenberg e Bouchard preceduti da Fischer, Hueter e Tommasi, Letzerich, Eberth, Litten, Oertel, Valdeyer e Klebs, Markwald, Weigert, Marix e Grawitz, si ammise come probabile la presenza di batterii e di parassiti nel rene per ispiegare la sede e la gravità delle lesioni. Di poi, non trovando i microbii, si suppose l'esistenza di una discrasia sanguigna. Al presente non si tratta più di ipotesi, ma di fatti ben dimostrati; l'esperimento riuscì a porre fuori dubbio tutti questi importanti punti della patogenesi delle nefriti. Per farci un'idea esatta del modo di agire dei microbii, conviene sperimentare con delle specie fisse e facili ad osservarsi, ma fa duopo sapere anche che non tutti i batterii hanno un'azione diretta sul rene: alcuni istologi ne conclusero, forse prematuramente, che i microbii non agiscono mai per sè stessi, ma sempre pei loro prodotti di secrezione, come succede nelle tossiemie (Fürbringer). Ed è pur vero che il rene può contenere un grande numero di batterii senza presentare lesione di sorta. Possiamo osservare chiaramente questo fatto in una delle malattie sperimentali, il cui studio è al presente molto facile. Se, ad esempio, inoculiamo il carbonchio a dei piccoli animali, coniglio, cavia, troviamo all'autopsia dei reni grossi e congesti. Istologicamente le arterie ed i vasi retti, come i capillari intertubulari, sono infarciti di bacilli, anche i glomeruli ne contengono, ma in minor quantità; la maggior parte hanno oltrepassato i glomeruli dove la pressione è al *maximum* e si sono disseminati nel labirinto; rari bacilli poterono attraversare le pareti dei capillari glomerulari e passare nelle urine. Quest'ultima lesione è accidentale, giacchè ciò che si ha di più notevole in queste esperienze, si è precisamente l'apparente integrità dei glomeruli, dei vasi e del tessuto connettivo. Pare che nessuno di questi elementi abbia sofferto per la presenza dei bacilli carbonchiosi. Di fatti, non troviamo nè modificazioni degli epitelii, nè lesioni infiammatorie negli spazii intercanalicolari. Lo stesso avverrebbe in parecchie altre infezioni sperimentali studiate da Koch nel topo e nel coniglio. La ragione di questa mancanza di lesioni renali nell'infezione carbonchiosa va attribuita al suo decorso troppo rapido. Di fatti essa assume, come nelle infezioni studiate da Koch, l'andamento di una setticemia acutissima; però alcuni autori affermano di aver osservato delle alterazioni renali provocando setticemie carbonchiose meno rapide. In ogni caso il bacillo del carbonchio non ha tendenza alcuna ad eliminarsi pel rene; lo si trova in quantità molto maggiore nella milza, nel polmone ed anche nei capillari delle mucose, specialmente in quelle dello stomaco e del tubo digerente.

[Anche Maffucci e Trambusti videro in una cavia inoculata di carbonchio, che i batterii si riscontravano nell'urina e nelle feci, eccezionalmente nella bile, e che il loro passaggio non aveva determinato lesioni infiammatorie o necrotiche delle cellule glandolari. E questo fatto venne confermato, fra gli altri, da Schweitzer, e contraddetto da Wissokowitsch, il quale riteneva che le secrezioni dell'organismo, e specialmente l'urina, sono prive di batterii, anche quando batterii patogeni circolano nel sangue, ammenochè essi producano prima delle lesioni renali. B. Pernice e G. Scagliosi (Sulla eliminazione dei batterii dall'organismo; *Riforma medica*, 1892, vol. II, pag. 254 e 257), esperimentando negli animali con varii microrganismi: *staphylococcus pyogenes*

aureus, *bacillus anthracis*, *bacillus pyocyaneus*, *bacillus subtilis*, *micrococcus prodigiosus*, trovarono che questi iniettati in coltura pura vengono eliminati costantemente con la bile e con l'urina; ma l'eliminazione può anche avvenire per la via della mucosa nasale, boccale, della trachea, del tubo gastro-enterico, dell'utero e della vagina, e per mezzo del latte e dello sperma, ecc. Ciascheduno di questi batterii conserva più o meno integre le sue proprietà vitali, anche dopo essere passato nelle urine; ma il rene degli animali inoculati con microrganismi patogeni o non patogeni, di cui era stata accertata la eliminazione con l'urina, si trovava costantemente alterato. La lesione renale cominciava, prima del passaggio dei batterii nell'urina, con disturbi circolatorii locali intensi e lesioni degenerative degli epitelii, per cui era come preparata nell'organo secernente la via favorevole al passaggio dei microbii; in seguito l'alterazione dell'organo assumeva i caratteri della glomerulo-nefrite emorragica, essendo però la nefrite a focolai suppurativa per lo *staphylococcus pyogenes aureus*.

Queste osservazioni concordano quasi totalmente con quelle di Wissokowitsch, Tizzoni, ecc., e vennero in seguito confermate dallo stesso Pernice e Pollaci in un nuovo lavoro (V. B. Pernice e G. Pollaci, Intorno all'influenza della secrezione urinaria nella evoluzione delle malattie infettive; *Riforma medica*, 1893, vol. II, pag. 566, 578 e 590), nel quale si dimostra l'influenza nociva che viene esercitata dall'arresto più o meno completo della secrezione urinaria negli animali inoculati con batterii patogeni, d'accordo con quello che avevano già dimostrato in un lavoro antecedente B. Pernice e G. Alessi (Sulla disposizione alle malattie infettive negli animali privati dell'acqua; *Riforma medica*, 1891, nn. 220, 221), nel quale gli stessi autori erano riusciti, con la privazione dell'acqua, a far perdere ad animali la loro naturale immunità ad una data malattia trasmissibile, e si confermano le osservazioni di Bonardi (Prime ricerche intorno alla influenza della nefrectomia sulla resistenza degli animali alle infezioni ed agli avvelenamenti; *Arch. ital. di Clinica medica*, 1892, puntata IV, pag. 476). Questo autore, volendo vedere il modo di comportarsi degli animali nefrectomizzati di fronte ad alcune infezioni ed avvelenamenti, studiò fra le infezioni la pneumonica, la carbonchiosa e la tetanica, e fra gli avvelenamenti quelli per piombo e per principii tossici del diplococco pneumonico, ecc., e potè vedere che i conigli privati di un rene mostravano in generale, di fronte alle suddette infezioni ed intossicazioni, una resistenza sensibilmente minore di altri conigli non privati del rene.

Pernice e Pollaci poterono inoltre constatare che le lesioni renali, prodotte dal passaggio dei batterii, seguivano la loro evoluzione anche dopo che questi erano scomparsi dai tessuti degli animali in esperimento; dal che si può dedurre che pure le nefriti, in cui l'esame batterioscopico dei reni riesce negativo, è possibile siano d'origine batterica, essendo scomparsi in seguito, per mezzo dell'urina, i batterii eccitatori di esse (S.)].

Generalmente, la presenza dei microbii nel rene *coincide* con lesioni gravi; ma questo fatto non pregiudica per nulla la patogenesi delle lesioni che restano ancora da studiare.

Sappiamo che, secondo Bouchard, tutte le nefriti sono conseguenza di una impregnazione dell'organo da parte del microbio stesso della malattia infettiva. L'agente infettivo passa nell'urina attraverso all'epitelio renale, le cui alterazioni sono conseguenza di questo trauma. Tale asserzione, tutt'altro che dimostrata nella sua generalità, va soggetta a numerose eccezioni. Non è certamente

applicabile a parecchie affezioni, il cui microbio non entra in circolo, fra le quali possiamo citare la difterite, il colèra, il tetano. Però, per più anni, si ammise che gli epitelii renali contenessero il bacillo della difterite (Bouchard, Gaucher). Noi non siamo mai riusciti a dimostrarlo, nè migliori risultati ebbero Weigert, Fürbringer, Fischl. Dopo la comparsa della Memoria di Roux e Yersin, conviene per forza cercare un'altra spiegazione e credere all'azione sola del virus difterico nella produzione della nefrite che così frequentemente accompagna tale malattia. È nota la violenza di tale veleno e quindi si spiega come nelle difteriti maligne le lesioni del rene si avvicinano molto di più alle alterazioni prodotte da una sostanza chimica di un'azione potentissima che a quelle date dalla reazione delle cellule in presenza dei batterii. Perciò l'infiltrazione proteica pura, la necrosi da coagulazione si considerano come le lesioni più frequenti, così pure la degenerazione cerea del miocardio è la forma ordinaria della reazione del cuore nella varietà ipertossica della difterite. Dunque, per quest'affezione in particolare, l'idea di una nefrite prodotta direttamente dal virus difterico non è più ipotetica; le esperienze di Roux e Yersin fatte col virus isolato lo dimostrano chiaramente.

Diremo in seguito come altre malattie si comportano nello stesso modo della difterite; però conviene subito avvertire che accanto alle infezioni nelle quali il microbio, benchè presente, non agisce, come il carbonchio ad esempio, ve ne hanno delle altre nelle quali pare prenda una certa parte nel produrre i fenomeni morbosi.

Così, per la pneumonite, Faulhaber (1) trovò il diplococco di Fraenkel-Talamon in 35 casi, dei quali 29 erano di pneumonite semplice; negli altri casi, si trattava di pleurite sola o di pleurite complicata a peritonite senza pneumonite, o di pleurite con pneumonite. In 20 di questi 35 casi si trovarono focolai di leucociti nella sostanza corticale del rene ed una grave nefrite epiteliale. Il diplococco si trovò isolato od in ammassi nei capillari e nelle anse dei glomeruli. Nei grossi vasi era aderente alla parete oppure si trovava mescolato ai globuli rossi e formava delle catenelle di tre o sei diplococchi riuniti. Nel centro dei focolai di cellule linfatiche, lo si trovò abbastanza spesso; nei capillari si poteva vedere e colorire la sua capsula. Dove pareva difficile dimostrarlo era in seno alle masse finamente granulose poste dentro la capsula di Bowmann e nei coaguli dei tubuli uriniferi.

Il diplococco pneumonico era già stato descritto in qualche osservazione isolata. Neuwerck (1883), Bozzolo (1885), Weichselbaum, Netter l'avevano già colorato nelle sezioni istologiche, ma molti non erano riusciti a dimostrarlo nell'urina. Dopo i tentativi di Capitan, Netter trovò il diplococco nelle urine. Questo reperto venne confermato affatto recentemente da Enriquez (2). Il microbio della pneumonite deve esser cercato nei primi giorni, all'undicesimo o dodicesimo giorno può esser scomparso (Caussade); in ogni caso la sua vitalità è molto affievolita e le seminagioni rimangono sterili. In tal modo possiamo spiegare le ricerche infruttuose di Seitz in cinque casi e di Neumann in sette altri. In una serie di casi descritti da Ribbert non si trovò il pneumococco nell'urina.

L'esperimento sugli animali dà risultati molto più chiari, ma senz'alcuna

(1) Faulhaber, Les bactéries du rein dans les maladies infectieuses aiguës; in *Ziegler's Allg. Path.*, 1891.

(2) Enriquez, Contribution à l'étude bactériologique des néphrites infectieuses, Thèse 1892.

analogia con quanto si osserva nell'uomo. L'*iniezione intravenosa* di grandi dosi di una coltura di pneumococchi determina ben presto la comparsa di numerosi microbii nel rene con lesioni gravi. L'interesse di queste ricerche e di queste esperienze è molto grande dal punto di vista della patogenesi delle nefriti, ed esse non infirmano affatto l'opinione di molti clinici, i quali ritengono che l'albuminuria nella pneumonite è la regola e non è di prognosi infausta. Le forme gravi sono eccezionali.

Nè meno interessante sarà esporre i risultati che si ottennero collo studio delle lesioni renali nella febbre tifoidea. In questo caso è molto difficile colorare i bacilli nelle sezioni (Faulhaber, Enriquez); per contro, è molto facile ottenere delle colture del bacillo di Eberth seminando nei varii mezzi di coltura una piccola quantità di sostanza renale e mettendola nel termostato. Per conto suo, Enriquez, su 12 casi di febbre tifoidea con albuminuria, 7 volte trovò il bacillo nell'urina sia direttamente coll'esame microscopico, sia con colture. Neumann non lo trovò che 11 volte su 48. Però la statistica di questo autore si riferisce a casi che presentarono e ad altri che non presentarono albuminuria. Il bacillo venne generalmente trovato nell'urina dal quindicesimo al ventesimo giorno; ma lo si trovò anche nel venticinquesimo, nel trentesimo e nel trentatreesimo giorno (Enriquez).

Altrettanto frequenti come i bacilli di Eberth sono nell'urina dei tifosi gli stafilococchi. Su 10 casi di febbre tifoidea Berlioz trovò 4 volte lo stafilococco da solo; lo si vide persistere sino al trentacinquesimo giorno, mentre il bacillo di Eberth e l'albuminuria erano completamente scomparsi (Enriquez).

Eberth non trovò mai il bacillo del tifo nei reni; Bouchard lo ricorda, Gaffky lo trovò 3 volte su 8, Cornil e Babès dicono di averlo trovato nei vasi. Seitz non lo trovò mai; ma in un caso di Faulhaber ed in uno di Enriquez riscontrossi in abbondanza. Dopo iniezioni intravenose negli animali non si poterono mai colorire i bacilli nei tessuti, mentre la seminagione fatta colle urine o con frammenti di rene era riuscita fertile (Enriquez).

Gli esempii surriferiti bastano per dimostrare la presenza dei batterii nel rene ed il loro passaggio nell'urina, ma sono ancor troppo scarsi per chiarire completamente la patogenesi delle nefriti infettive. Sappiamo, infatti, che parecchi microbii possono trovarsi nel rene, senza che questo sembri soffrirne, forse anche i batterii attraversano il glomerulo senza lasciare traccia del loro passaggio. D'altra parte, troviamo delle lesioni molto gravi all'infuori di qualsiasi azione diretta di un organismo inferiore.

In questi casi, la sola causa appariscente della nefrite è l'eliminazione di un veleno morboso, prodotto della vita del microbio. Perciò, quando si trovano batterii nel rene, come nell'ileo-tifo e nella pneumonite, quale importanza devesi loro attribuire nella produzione delle lesioni di quest'organo? Per definire tale questione converrebbe prima di tutto stabilire la via per la quale i microorganismi vengono eliminati; è questo un punto ancora discusso, giacchè la supposta affinità degli epitelii pei bacilli non è più che un'ipotesi. Nelle malattie infettive, non potendo i batterii giungere al rene che per la via del sangue, si è tentati ad annettere all'attività glomerulare la maggiore importanza nella loro eliminazione. Affatto di recente degli esperimentatori si sono levati contro questa ipotesi, appoggiandosi sulla scarsità di bacilli nei glomeruli e nell'interno delle capsule di Bowman. È però noto come in questi punti, nei quali la pressione è enorme, i corpi di piccolo volume devono essere

trasportati nella rete intertubulare nella quale la circolazione rallentata permette loro di rimanere per un tempo maggiore; forse essi sono eliminati direttamente dal glomerulo, e poi trascinati dall'urina. *A priori* non è nel glomerulo che si dovrebbero trovare di preferenza.

Siccome il pneumococco agisce localmente sulle cellule a bastoncini (Caussade), dopo averle passate da parte a parte (Enriquez), converrà accettare la ipotesi del passaggio dei batterii attraverso all'epitelio dei tubuli contorti? In appoggio di tale ipotesi, Enriquez suppone pei microbii un'eliminazione simile a quella dell'urea, dell'acido urico e dell'azzurro d'indaco, come nelle esperienze di Heidenhain. Questo confronto è forzato; i microbii sono attivi e talvolta mobili; l'ipotesi di Enriquez non può ammettersi che per quelli che già distrutti sono passati allo stato di corpi stranieri. Se, come fece quest'autore, si inietta nelle vene una coltura pura di microbii, sopprimendo di botto la filtrazione glomerulare col taglio del midollo fra la sesta e la settima vertebra cervicale, non si può, senza esporsi ad errori, trarne conclusioni applicabili alla patologia umana; giacchè i microbii, trovando chiusa la via glomerulare, si accumulano nel reticolo capillare del labirinto, e da questo, per una via più o meno diretta, arrivano nei tubuli contorti. Faulhaber, collo studio di casi raccolti nell'uomo, giunse a risultati molto diversi da quelli ottenuti sperimentalmente da Enriquez. Nei casi di Faulhaber, il pneumococco, invece di accumularsi nei vasi intertubulari, si trovò discretamente abbondante nei glomeruli e nei vasi, ma solo eccezionalmente nel tessuto connettivo. Non lo si trovò, per così dire, quasi mai nelle cellule dei tubuli contorti. Ribbert, nelle sue ricerche sullo stafilococco piogene, ottenne risultati simili a quelli di Faulhaber. D'altra parte basta leggere la descrizione delle esperienze di Enriquez, fatte senza previa sezione del midollo, per convincersi che le lesioni delle cellule sono molto meno gravi che dopo praticata quest'operazione. La localizzazione dei microbii nel rene a midollo integro ricorda abbastanza esattamente, malgrado la dose grande iniettata, quanto si osserva nell'uomo, nella malattia spontanea, e si avvicina in molti punti alla descrizione di Faulhaber e Ribbert (1).

Vi ha un fatto di maggiore importanza, che non si può mettere in tacere nella presente discussione, ed è quello che riguarda l'estensione e l'omogeneità delle lesioni nei canalicoli contorti. Quando, nei varii punti che cadono sotto l'esame, le alterazioni delle cellule epiteliali sono tutte della stessa gravità, siamo inclinati a crederle effetto di un'alterazione degli umori o di una modificazione della crasi sanguigna, ciò che potrebbe a sua volta derivare da trasporto di una sostanza nociva irritante o distruttiva. Si è in questi casi che logicamente possiamo ammettere l'influenza dei veleni solubili elaborati dai microbii, tanto in parti lontane dai reni e negli organi nei quali si sono depositati, quanto nel rene stesso.

Per contro, possiamo anche supporre che le lesioni circoscritte in certi punti del parenchima renale siano dovute all'azione diretta dei batterii. E così avverrebbe, secondo Faulhaber e Ribbert, per gli accumuli di cellule linfatiche in un certo punto. Questo difatti è il caso più frequente, ma sarebbe un'esagerazione il pensare che ogni accumulo di cellule linfatiche, sia assolutamente legato alla presenza di microbii nel rene. Questi ammassi cellulari possono osservarsi per iniezione di sostanze irritanti, quali la cantaridina e la linfa di

(1) H. Ribbert, Die pathologische Anatomie und die Heilung der durch den Staphylokokkus pyogenes aureus hervorgerufenen Erkrankungen, Bonn 1891.

Koch. Abbiamo già descritto minutamente la serie di lesioni che la cantaridina produce nel rene (1); le nefriti tossiche che questa sostanza provoca servono per comprendere il meccanesimo e la patogenesi delle lesioni prodotte dai veleni morbosi. Indubbiamente, l'insieme delle alterazioni rilevate in questi due ordini di fatti non debbono essere ritenute identiche, però hanno somiglianze tali da permetterne lo studio parallelo. Ci possiamo, fra l'altro, domandare perchè nelle infiammazioni da cantaridina si ha una diapedesi così grave. È naturale il pensare che la distruzione dei vasi vi contribuisce, ma la ragione del fatto non è forse così semplice. Non dobbiamo dimenticare che la cantaridina agisce su quasi tutte le parti degli organi coi quali viene a contatto; nel polmone e nella mucosa intestinale, come nella vescica ove le lesioni sono gravi, l'uscita dei globuli bianchi è la conseguenza comune dell'irritazione. Sappiamo, d'altra parte, che dal momento in cui la tessitura di un organo è profondamente alterata, entrano in giuoco le cellule linfatiche; in queste infiammazioni che decorrono fuori da ogni influenza microbica, esse prendono parte alla riparazione dei tessuti ed all'eliminazione delle sostanze distrutte. Questo punto di fisiologia patologica non deve esser disconosciuto. Difatti, dopo che si tirò in campo la fagocitosi dei globuli bianchi nelle infezioni batteriche, non si vedono in questi elementi che cellule destinate alla lotta e si dimentica che esse hanno anche una parte importante nella nutrizione dei tessuti e negli scambii organici. E questa funzione, appena apprezzabile nello stato normale, diventa manifesta in alcune condizioni. Al presente è nota quale sia l'importanza e la funzione dei leucociti nel lavorìo di riparazione degli infarti asettici, e nelle fasi regressive del rammollimento cerebrale. Così, gli ammassi di leucociti perfettamente spiegati dalla presenza di batterii negli organi, possono anche trovarsi nei processi infiammatorii e nelle lesioni organiche diverse senza intervento microbico di sorta, e spesso in occasione dei disordini che le malattie infettive hanno determinato.

Le alterazioni degli epitelii renali nelle infezioni sono molto più gravi di quelle di qualsiasi altro organo, e perciò possiamo concluderne che, per ispiegare la genesi delle nefriti infettive, l'ipotesi di un'intossicazione dà una ragione più esatta dell'insieme dei fenomeni osservati di quanto non lo dia quella di una infezione microbica pura operante come un trauma. Al presente è dimostrato che il veleno può agire da solo, come nella difterite e nel colèra; esso, circolando in grande quantità, provoca delle alterazioni disseminate in tutta la parte ghiandolare del rene. Queste lesioni, nei casi più gravi, di aspetto necrotico, si avvicinano molto più alle degenerazioni e distruzioni cellulari consecutive all'ittero grave ed alle intossicazioni per veleni minerali che alle nefriti propriamente dette.

Il grado di virulenza e la quantità del veleno circolante, variando in limiti molto estesi, la reazione organica e l'aspetto delle lesioni saranno quindi anch'esse variabili secondo i casi. Un'intossicazione leggera potrà non determinare che lesioni infiammatorie appena discernibili ed un po' di catarro; un'intossicazione grave produrrà in pochi giorni una distruzione profonda delle cellule renali. È questo un fatto che la Clinica permette di osservare ogni giorno. Sarebbe interessante averne la prova sperimentale. Due procedimenti sono attualmente a nostra disposizione: 1° isolare il microbio patogeno e, come fecero Roux e Yersin per la pneumonite, Chantemesse e Widal per l'ileo-tifo,

(1) Cornil e Brault, Études sur la pathologie du rein, pag. 149 e seguenti.

Roger e Gaume per la difterite, iniettarne i prodotti di coltura; 2° iniettare direttamente le urine che contengono il veleno, secondo il metodo usato da Bouchard nel colèra. Quest'ultimo metodo sarebbe forse preferibile se si trattasse di sperimentare su urine scarlatinose o da ileo-tifo o da risipola (Griffiths). Si fu coll'uso di questi mezzi che Charrin potè dimostrare la eliminazione della piocianina pei reni e l'azione preponderante dei microbii nella produzione della nefrite dovuta a questa tossi-infezione. Pur lasciando *sub judice* la questione, si vede che fra le nefriti infettive e le sperimentali prodotte dall'introduzione di veleni minerali non esiste la grande differenza patogenica che si supponeva. Al presente è impossibile dire la parte che conviene attribuire nelle nefriti infettive alla presenza dell'agente morboso, giacchè i veleni hanno un'azione affatto analoga (*a*). In favore della parte che hanno questi nella produzione delle nefriti, si ha prima di tutto questo fatto, che, cioè, in certe malattie l'agente infettivo non si può trovare, mentre la sostanza tossica esiste nelle urine, ed inoltre la prova data dell'eliminazione eccezionale dei batterii per le urine (1), e la loro poca affinità pei reni (Fürbringer, Wyssokowitsch). *Insomma, se il rene elimina le tossine, non pare affatto adatto ad eliminare in massa dei microbii.*

[B. Pernice e G. Scagliosi (Contributo alla eziologia delle nefriti, nefrite sperimentale di origine batterica; *Riforma medica*, 1894, vol. II, pag. 614, 627, 638) dalle loro ricerche, in parte ricordate più sopra, traggono sull'argomento le seguenti conclusioni, le quali non sono del tutto concordanti con quelle del testo, specialmente per quanto riguarda la regione del rene che viene prima a soffrire nelle infezioni. Questi autori, stabilito che, in casi di infezione generale, il passaggio dei batterii attraverso il rene per la loro eliminazione con la urina si avvera dietro alterazioni anatomo-patologiche causate nei vari elementi, deducono dai loro studii che il complesso di queste alterazioni da loro riscontrate per azione del bacillo del carbonchio, bacillo piocianeo, stafilococco piogene aureo, micrococco prodigioso, è una prova sperimentale abbastanza chiara e dimostrativa della glomerulo-nefrite batterica; questa nefrite interesserebbe prevalentemente la sostanza corticale, per quanto però in seguito, ed in grado minore, anche la sostanza midollare ne venga ad essere affetta. Ed il processo fisio-patologico si inizierebbe, secondo gli stessi autori, nell'apparato vasale locale, con endarterite e disturbi circolatorii ed emorragie, a cui terrebbero dietro le alterazioni dei glomeruli di Malpighi e delle capsule di Bowman, e dell'epitelio dei tubuli contorti e retti, con formazione di sostanza jalina ed amorfa, depositata nel lume delle capsule e dei tubuli uriniferi; alla lesione epiteliale seguirebbe desquamazione, avvizzimento dei tubi, accollamento delle loro pareti, simulante l'iperplasia del connettivo intertubulare, e quindi, nei casi di guarigione, la neoformazione di tubuli uriniferi, che importa la rigenerazione del tessuto. Nella patogenesi di questa nefrite poi avrebbero in prima linea importanza i batterii eccitatori della infezione generale, pur contribuendo all'origine del processo renale le sostanze tossiche da essi prodotte, le quali, se in date circostanze favorevoli vengono generate in maggiore quantità o di maggiore intensità venefica, è possibile sieno sufficienti anche da sole, penetrate nel sangue e con questo trasportate nei reni, a produrre una grave nefrite.

Sarà utile pure per lo studioso che voglia meglio approfondire l'argomento consultare, fra gli altri, il lavoro, testè uscito, di G. Banti: Endocarditi e nefriti, Stabilimento tipografico fiorentino, 1895 (S.)].

(*a*) [Anche alcune sostanze alimentari spiegano azioni nocive pur sul sano. Il dottor Hulbach trovò che dopo aver mangiato degli asparagi, del rafano, della senape, o preso del the o altre bevande in eccesso, comparivano nelle sue urine, state costantemente in avanti prive di elementi formati, epitelii, leucociti e scarsi globuli rossi. Penzoldt trovò che nei sani, sempre prima con urine normali, dopo lunghe marcie o altre fatiche, compaiono facilmente nell'urina, con l'albumina, dei cilindri epiteliali jalini, o anche granulosi, leucociti, cellule dell'epitelio renale. V. Penzoldt: Ueber Ursachen und frühzeitige Erkennung chronischer Nierenentzündung; *Münch. med. Woch.*, XL, 42, 1893. Era già del resto prima nota l'azione nociva della fatica e della dieta azotata sui reni (S.)].

(1) Berlioz, Recherches cliniques et expérimentales sur le passage des bactéries dans l'urine; Thèse de Paris, 1887.

Sintomi. — L'argomento delle nefriti passeggere, importantissimo dal punto di vista teorico, è molto più semplice in pratica. È un fatto eccezionale che un'albuminuria manifestatasi durante il decorso di una febbre eruttiva, di un'infezione o di un'intossicazione, assuma un andamento inquietante. Le nefriti infettive non apparirebbero tanto frequenti, se non si avesse l'abitudine di esaminare ogni giorno, od anche due volte al giorno, le urine degli ammalati. Quest'esame è indispensabile per cogliere il momento in cui l'albumina comincia a comparire nell'urina. La durata di queste nefriti non va oltre gli otto o dieci giorni, e l'albuminuria non è costante, nè specialmente senza interruzioni. Generalmente l'albuminuria scompare non appena la malattia generale ha oltrepassato il periodo pericoloso, anche prima che sia completamente stabilita la convalescenza. Questa modificazione dell'urina è spesso il solo disturbo, pel quale, nella maggioranza dei casi, le malattie infettive manifestano la loro azione sui reni. In alcuni casi l'albuminuria continua anche dopo la guarigione della malattia primitiva, ma scompare poi definitivamente senza lasciar traccia alcuna di sè; questa forma prolungata, benchè di prognosi leggiera, non fu rara a riscontrarsi in queste ultime epidemie d'influenza studiate a Parigi. D'altra parte tutti i medici sanno che, nella pneumonite, la quantità dell'albumina nel periodo di stato della malattia può arrivare a tre, cinque grammi nelle 24 ore; e si trovarono cifre anche maggiori. Ciò che non deve meravigliarci meno si è la rapidità colla quale quest'albuminuria scompare; in cinque o sei giorni tutto è finito, oppure non resta che una quantità insignificante di albumina nell'urina che ben presto scompare del tutto. Gli ammalati non provano malessere ed il loro stato generale si conserva quasi sempre buono. Lungi dall'attribuire a quest'albuminuria una grande importanza pronostica, certi autori furono sorpresi dal suo andamento speciale e la considerarono come un'*albuminuria critica.* Affatto recentemente Caussade (1) pubblicò delle osservazioni assolutamente opposte, nelle quali l'ematuria figura fra i sintomi costanti; la durata di questa nefrite varierebbe dagli 8 ai 10, 15 giorni ed anche più. Quali sintomi rari, egli ricorda la comparsa rapida della oliguria, dell'anuria, di fenomeni uremici con o senza dispnea, che finiscono con convulsioni o coma. L'interpretazione dei fatti che riferisce è difficile, giacchè in quasi tutti i casi l'anamnesi rivela lesioni anteriori nefritiche. Ora, nulla vi ha di più frequente che una riacutizzazione congestizia e la comparsa di una ematuria più o meno abbondante durante il decorso di un'affezione renale cronica, quando sopravviene una pneumonite.

Insomma la morte può ritenersi come affatto rara pella nefrite che si manifesta nell'inizio delle malattie infettive. Nelle forme ipertossiche di queste infezioni si hanno invece necrosi estese e sfacelo cellulare. Nell'ileo-tifo, nel vaiuolo, nella difterite, nel colèra, queste lesioni così gravi non sono rare. Malgrado la loro intensità, le alterazioni renali nel periodo algido di questa ultima affezione non costituiscono la causa diretta della morte. L'anuria di quest'ultimo periodo dipende molto più dal disturbo circolatorio determinato dai vomiti e dalla diarrea incoercibili che da qualunque altro motivo. In altre malattie, l'anuria e l'oliguria sono spesso conseguenza di una notevole astenia cardiaca. Tutte queste cause di errore debbono farci guardinghi nell'interpretazione dei fenomeni che troppo spesso abbiamo tendenza a riferire alle lesioni renali.

(1) De la néphrite pneumonique; Thèse de Paris, 1890.

Anche l'*ematuria*, quando comparisce, non ha per molti autori importanza pronostica maggiore dell'albuminuria. Lecorché e Talamon la trovarono, a vero dire molto di rado, nell'ileo-tifo, nella difterite, nella risipola della faccia senza che perciò la prognosi si aggravasse. Malgrado ciò furono descritti casi non dubbii di nefrite mortale nel decorso di infezioni; nella pneumonite (Rendu), nel tifo (Didion, Petit), nella difterite (Cadet de Gassicourt), [nella pertosse (Mircoli)]. Ma nella maggior parte dei casi mortali si tratta di nefriti a decorso piuttosto lungo che durano oltre il trentesimo giorno dalla malattia e decorrono quindi come nefriti subacute. Se i casi, dei quali parliamo, sono poco numerosi e di un'interpretazione discutibile, per contro, le osservazioni di albuminuria persistente con nefrite mortale secondarie all'ileo-tifo, alla pneumonite, all'erisipela ed a molte altre infezioni pare vadano moltiplicandosi. Si è di proposito che non abbiamo parlato della nefrite scarlatinosa; la sua forma comune è una nefrite della convalescenza, la cui durata si avvicina sensibilmente a quella delle nefriti del secondo gruppo, fino ad ora molto meglio studiate. La propeptonuria si osserva spesso nell'inizio delle nefriti passeggiere, e la peptonuria nella risoluzione. Questa, come dicemmo già a pag. 57, si trova specialmente nella pneumonite e nel reumatismo articolare acuto nel periodo dell'assorbimento degli essudati, scompare per non ricomparire più all'iniziarsi della convalescenza.

CAPITOLO IX.

NEFRITI SUBACUTE — GLOMERULO-NEFRITI NEFRITI DA INFEZIONE E INTOSSICAZIONE CRONICHE

Lo studio delle nefriti infettive dimostra che, salvo eccezione, la nefrite non dura oltre il termine della malattia primitiva; anche raramente essa è causa diretta della morte. Quando questa avviene, ciò vuol dire che le alterazioni del rene sono uniformemente gravi e regolarmente disseminate. Vi troviamo gli epitelii affatto distrutti o, come in certi casi di Litten, Aufrecht, Babès si vede comparire un'anuria quasi assoluta per ostruzione dei vasi e dei tubuli uriniferi prodotti da embolismi microbici. In tutti questi casi, eccezionali, conviene ripeterlo, l'eccesso del male ne limita la durata. Lesioni meno gravi, benchè estese ai varii elementi del rene, si riscontrano nelle forme croniche delle nefriti. Per qualche tempo i disordini sembrano compatibili coll'esistenza, ma a poco a poco le lesioni si aggravano in certe parti, e gli ammalati in breve muoiono. All'autopsia si trovano dei reni voluminosi, ma di colore vario, dalla tinta rosea fortemente iperemica alla grigiastra e biancastra. Nelle forme di siffatte nefriti a decorso più rapido, non si riesce a vedere nulla di speciale ad occhio nudo, mentre al microscopio si rilevano lesioni glomerulari molto gravi. Questo predominio delle lesioni glomerulari spiega il decorso della malattia che, a seconda della rapidità di distruzione dei glomeruli, può durare da sei settimane a parecchi mesi. Se la nefrite passa allo stato cronico, si può trovare il rene di volume pressochè normale, ma con indurimento manifesto del suo tessuto.

Eziologia. — Fra le cause delle nefriti subacute, nessuna è più accertata della *scarlatina*. Rayer ha raccolto in un lungo capitolo tutti i casi di questa malattia, in cui si osservarono anasarca, albuminuria ed edema, sin dalle prime ricerche dimostrative di Wells e di Blackall. Questa relazione eziologica è al presente fuori di discussione, essendo fondata su di un grande numero di casi. Dapprima si credeva che la scarlatina non costituisse che una causa predisponente e che l'azione del freddo o di un raffreddamento fosse indispensabile pella produzione dell'anasarca o dell'albuminuria. Rayer era di quest'avviso; al presente le idee in proposito sono ancora discordi. Ciò non pertanto molti clinici osservarono il fatto già notato da Bartels, che cioè i bambini poveri abbandonati a loro stessi non sembravano più soggetti a quest'affezione di quelli appartenenti alla classe agiata, i quali sono oggetto di ogni cura. Bartels dimostra che, a seconda delle epidemie, la proporzione delle nefriti è delle più variabili, e che, per conseguenza, conviene riferirle al genio di ciascuna di queste epidemie e non ad una causa occasionale qual'è il freddo. Così, in una prima epidemia, egli ebbe a curare 180 casi di scarlatina e, su questo numero, 22 di nefrite; in una seconda, su 80 ammalati curati, notò 13 volte la nefrite e l'anasarca. In altre epidemie, su 100 casi, osservò solo una volta tale complicazione. Si potrebbero addurre statistiche molto numerose, specialmente quella di Fürbringer, che dimostrano lo stesso fatto, ma, non avendo intenzione di trattare a fondo l'eziologia di quest'affezione, non riferiamo tali cifre che come nozione generale.

La nefrite scarlatinosa non è ormai più un'affezione di cui si possa mettere in dubbio l'origine. Ma quando si tratta di sapere se questa può prolungarsi e passare allo stato cronico, troviamo grandi discrepanze fra gli autori. Questo risultato è tanto più inatteso in quanto che al presente si è propensi a ritenere come causa vera della nefrite subacuta una malattia infettiva qualunque, non appena l'albuminuria che l'accompagna persiste per qualche tempo.

Per ritornare alla scarlatina, l'osservazione di Cadet de Gassicourt concernente un caso nel quale l'albuminuria persistette per 82 giorni, quella di Bartels in cui si ebbe la guarigione solo al 18° mese, non essendosi mai perduto di vista l'ammalato, dimostrano che l'affezione può durare pressochè indefinitamente.

Vignerot (1) nella sua tesi riporta un caso di Siredey, nel quale l'albuminuria, dopo aver presentato parecchie remissioni e recidive, in capo a tre anni divenne affatto cronica. Lo stesso autore riferisce un caso di albuminuria scarlatinosa con remissioni e recidive frequenti; per un imbarazzo gastrico, e più tardi per un attacco di influenza, l'albuminuria presentò una recrudescenza; due anni dopo si trovò il cinque per mille di albumina, finalmente questa diminuì di nuovo senza scomparire completamente. Bright, Christison, Weber, Rosenstein, Lecorché e Talamon, Rendu, Potain, Picot e D'Espine, Vignerot, Brault, Marchand, Bull, Fürbringer osservarono casi di nefrite cronica, i quali non si potevano spiegare che con una precedente scarlatina. Widerhofer di Vienna avrebbe trovato 31 caso di nefrite cronica da scarlatina.

Date le lesioni gravi che si osservano nei reni di individui scarlatinosi con nefrite, non si potrebbe ragionevolmente contestare questo passaggio della nefrite allo stato cronico. Di tutte le malattie infettive conosciute la scarlatina è quella che lascia nel rene le tracce più profonde, e, se riesce difficile convincersi di ciò, la ragione si è che gli ammalati non restano abbastanza a lungo

(1) Vignerot, Contribution à l'étude des néphrites; Considérations étiologiques, 1890.

in osservazione. Un medico, male informato degli antecedenti dell'ammalato, può, trovandosi in presenza di un' albuminuria, o disconoscere l'influenza di una scarlatina pregressa o, se la malattia risale ad un'epoca troppo remota, supporre che qualche altra influenza abbia potuto determinare la lesione renale.

L'*azione del freddo*, molto più difficile a stabilirsi di quella della scarlatina perchè troppo comune, non è per questo contestata da nessuno. Per Rayer costituiva questa coll'alcoolismo la causa più frequente delle nefriti croniche. Per un cambiamento brusco di temperatura, dice Rayer, assistiamo allo sviluppo di questa malattia. Così la riscontriamo spesso nei fornai, nei vetrai, nei distillatori, negli uomini di fatica, soggetti più degli altri a tali sfavorevoli condizioni. L'*esposizione del corpo abituale o continuata per lungo tempo all'azione del freddo e dell'umidità* è per questo autore la causa più frequente della malattia molto più efficace ancora dei cambiamenti bruschi di temperatura. Si è perciò che i tessitori, le lavandaie, gli operai delle stamperie addetti al bagno della carta, i portinai che abitano in luoghi bassi ed umidi, i facchini dei porti di mare, i barcaiuoli, i cenciaiuoli, i cocchieri ne sono colpiti più frequentemente degli operai che vivono in condizioni igieniche eccellenti. L'alcoolismo e l'abuso di liquori erano per Christison e Rayer le cause più comuni delle nefriti croniche con albuminuria. È noto che Christison sosteneva che nella Gran Brettagna i tre quarti od i quattro quinti delle albuminurie croniche dipendevano dall'alcoolismo. L'influenza adunque del freddo umido prolungato e dell'alcoolismo aveva per Rayer un' importanza di primo ordine.

Benchè non possiamo dimostrare sufficientemente il meccanismo col quale agisce il freddo, pure non gli si può negare la parte importante che esso ha nello sviluppo delle nefriti acute e croniche. Però sappiamo anche come dietro quest'azione così comunemente osservata del colpo di freddo, o del freddo umido, si nasconde una o parecchie incognite. Il paragone così frequentemente istituito fra le malattie dette *a frigore*, nefrite, pneumonite, reumatismo articolare acuto, angina flemmonosa e molte altre affezioni ci autorizza a pensare che la nefrite *a frigore* sia la manifestazione di una malattia generale indeterminata, e perciò una nefrite molto affine alla scarlatinosa, ma che più spesso di questa può passare allo stato cronico. La sua origine parassitaria è ancora incerta come quella delle nefriti batteriche primitive (Cornil e Babès). Gli autori che maggiormente discutono dell'importanza del freddo sullo sviluppo di una nefrite ammettono tuttavia, che, per influenza di un raffreddamento violento o prolungato, una nefrite latente può riacutizzarsi ed una nefrite in corso può aggravarsi. Gli attacchi di albuminuria con ematuria spesso non ripetono altra causa; è noto quale parte essenziale abbia l'azione del freddo nella comparsa di certe albuminurie periodiche ed intermittenti e nel ritorno degli accessi d'emoglobinuria. La questione della temperatura non è adunque di così poca importanza come la si ritiene. Che la nefrite *a frigore* sia una nefrite batterica, è lecito supporlo per molte ragioni, però sembra accertato che nella sua produzione l'intervento del freddo rappresenta uno dei fattori indispensabili, sia diminuendo la resistenza dell'organismo, sia favorendo una moltiplicazione più rigogliosa dei germi.

Si dànno altre cause bene accertate di nefrite subacuta e cronica che decorrono in modo continuo o per riacutizzazioni successive. Una delle più importanti

è la *malaria*. Dopo Bouillaud, Bartels lo dichiarò in modo preciso e ne pubblicò dei casi molto dimostrativi. Kelsch e Kiener, Laveran, Millard di New-York insistono molto sulla frequenza della malattia, senza che possa tuttavia essere considerata come una localizzazione comune della malaria. Questi autori, insieme con Griesinger, fanno notare come la nefrite malarica si riscontri in modo molto disuguale nei diversi paesi palustri; mentre Bartels osserva complicanze renali in ammalati provenienti dalle pianure palustri dello Holstein e dello Schleswig, Frerichs non ne trovò sul littorale della Frisia, e Rosenstein non ne riscontrò che rarissimamente a Groningen, una delle località più insalubri del nord dell'Olanda. Dagli scarsi documenti fornitici dai medici di marina pare risulti che sotto i tropici la malattia di Brigth si sviluppa molto più di rado nel decorso della malaria che nella zona mediterranea e nei paesi a clima temperato (Kelsch e Kiener). Al presente non possiamo mettere in dubbio quest'influenza, dopo le magistrali descrizioni anatomiche e cliniche di Kelsch e Kiener. Le varietà vi sono numerose, dai grossi ai piccoli reni, rossi ed atrofici con granulazioni. Bartels aveva già notato che l'azione della malaria poteva continuare con o senza remissioni per più anni, e che in queste condizioni il rene assumeva un aspetto granuloso con diminuzione di volume.

Anche la *nefrite sifilitica*, che al presente non si può più negare, è una varietà di nefrite subacuta, che descriveremo più in avanti.

Oltre la scarlatina, molte altre malattie infettive sono capaci di determinare la comparsa di nefriti acute ed il loro passaggio allo stato cronico. Nel periodo di essiccazione del *vaiuolo* possiamo assistere allo sviluppo di nefriti che talora passano a guarigione, tal'altra conducono a morte per uremia, talvolta per la persistenza della malattia primaria (Balzer, Dubreuilh). Barthélemy ricorda questo prolungarsi del decorso dell'affezione a proposito di due casi da lui osservati; Widerhofer ne descrisse tre; Gilles uno; e Gemmel tredici. Rachel e Hénoch ammettono l'influenza della *varicella*.

Picot e D'Espine, Sanné, Kassowitz, Gaucher, Wagner dimostrarono la persistenza della *nefrite morbillosa*. [Mircoli descrisse la nefrite da pertosse (S.) (*a*)]. Molte osservazioni dimostrano anche la gravità della *nefrite da tifo*, la sua lenta risoluzione, il suo decorso talvolta indefinito ed il suo passaggio allo stato cronico, poichè, in ammalati veduti parecchi anni dopo una febbre tifoidea, nel decorso della quale avevano presentato albuminuria ed anasarca, non si trova altra causa cui riferire una nefrite in atto se non la nefrite tifoidea pregressa (Lecorché e Talamon). Guéneau de Mussy, Griesinger, Gilles ammettono tale influenza della febbre tifoidea; Murchison, Capitan e Charrin, Petit, Bartels la pongono in dubbio; però Bouchard aveva già descritto delle albuminurie tardive. Noi abbiamo visto qualche caso di albuminuria persistente dopo il tifo, ma non possiamo assicurare che alcuni mesi dopo non sia guarita completamente. Vignerot cita parecchi casi di nefrite dall'ileo-tifo con albuminuria persistente.

Gregory, Rayer osservarono che l'albuminuria persiste a lungo dopo la *difterite*, Labadie-Lagrave, Lecorché e Talamon dimostrarono chiaramente il passaggio dell'affezione renale allo stato cronico, Sanné constatò la scomparsa dell'albumina verso il 57° giorno. Vignerot descrive il caso concernente un ammalato, le cui urine restarono albuminose per 5 mesi dopo la difterite; in seguito ad un ileo-tifo contratto qualche tempo dopo, l'albumina si ritrovò

(*a*) [V. *Arch. per le Scienze mediche* di Bizzozero, vol. XIV, fasc. I, 1890: Mircoli, Alterazioni renali nella pertosse. I casi riferiti però riguardano tutti processi acuti].

nelle urine per più di 6 settimane, ma scomparve dopo due mesi. Insomma, la nefrite cronica o mortale è una complicazione rara della difterite, giacchè, su 1000 casi, Cadet de Gassicourt non osservò che tre volte l'anasarca con eclampsia.

Nefriti protratte furono descritte da Lecorché e Talamon, Bartels, Caussade nella *pneumonite;* da Renard, Karth, Gaucher, Hénoch, Croner negli *orecchioni;* da Lecorché e Talamon nella *risipola;* da Leyden nel *reumatismo articolare acuto;* in questa stessa affezione la nefrite acuta era stata riscontrata da Bartels, Wagner, Capitan, L. Monod. Bouchard ammette l'*amigdalite* ed il pseudo-reumatismo infettivo come una delle cause di nefrite permanente. Il morbo di Werlhoff determinò tre volte una nefrite grave (Lecorché e Talamon). Pare che l'*influenza* abbia un'azione ancor più manifesta: l'albuminuria consecutiva a quest'affezione è frequente (Leyden, Brault). Vignerot descrive due casi, nel primo dei quali avvenne la morte nel quarto mese, nell'altro al sesto; in quest'ultimo si trovarono grossi reni bianchi. In un altro caso l'azione dell'influenza era dubbia, perchè l'ammalato aveva avuto delle febbri intermittenti.

Fra le cause possibili delle nefriti permanenti non si devono dimenticare le suppurazioni più svariate, osteomieliti, artriti, furuncoli, antraci, infezioni puerperali, ecc., tutte cause ben dimostrate di nefrite infettiva con lesioni spesso irrimediabili e che dal periodo acuto passano allo stato cronico (Labadie-Lagrave, Gilles). Qualche autore credette che la *tubercolosi* fosse capace di determinare una nefrite acuta o subacuta coi caratteri delle nefriti infettive senza alcuna lesione tubercolare diretta; ma essa sarebbe dovuta alla presenza del bacillo (Coffin) (1).

È questa senza dubbio un'idea molto seducente, facile a sostenersi teoricamente, ma conviene ricordare che all'infuori della tubercolosi miliare od infiltrata del rene, non si ammetteva fino al presente che la degenerazione amiloide quale manifestazione lontana della malattia. Si è a questa degenerazione che conducono le suppurazioni prolungate delle ossa e delle articolazioni con tragitti fistolosi persistenti ed inguaribili, allo stesso modo che le forme gravi della sifilide inveterata e della tubercolosi polmonare. Bartels tuttavia credeva che la nefrite cronica dipendesse da queste affezioni; giacchè, a proposito della tubercolosi, dice: " Io non posso fare a meno di credere che nei focolai purulenti dei polmoni si formi qualche sostanza che viene assorbita dal sangue, escreta pei reni, e che può determinare un'irritazione infiammatoria di questi organi ". Quest'irritazione, secondo Bartels, sarebbe ora molto violenta e seguìta da guarigione, ora lenta con esito di nefrite cronica. Le nefriti, delle quali parla Bartels, anche quando contengono poca sostanza amiloide, differiscono dalle varietà franche della nefrite subacuta pel decorso più subdolo e per una ripartizione maggiore delle lesioni degenerative.

Esse non sono meno importanti, perchè costituiscono un gruppo di nefriti che ricordano per parecchi caratteri le lesioni analoghe che si riscontrano nel fegato dei tubercolotici, lesioni di epatite cronica insieme con focolai di disintegrazione cellulare.

Le nefriti che si sviluppano in tali casi non hanno caratteri tubercolari in questo senso che non si trovano in nessuna parte dell'organo nè noduli tubercolari semplici, nè tubercoli agglomerati, nè blocchi di caseificazione. Con tutto ciò esse sono dovute a questa malattia e Bartels ne trova il riscontro

(1) Coffin, Étude sur le rein des tuberculeux et sur la néphrite tuberculeuse en particulier; Thèse, 1890.

nella patologia sperimentale. Grancher e Martin (1) nelle loro ricerche fatte allo scopo di ottenere la vaccinazione contro la tubercolosi per mezzo di colture vecchie, ebbero 8 volte la morte per nefrite. Questi autori suppongono che nel virus tubercolare attenuato preparato da loro esistano due sostanze l'una con proprietà vaccinanti, l'altra con proprietà tossiche; quest'ultima sarebbe la causa delle nefriti e delle paraplegie. È forse questa sostanza identica alla tossina contenuta nella linfa di Koch, colla quale Arloing, Rodet e Courmont (2) determinarono lesioni renali? Sta il fatto che Chauffard (3) osservò recentemente una nefrite da tubercolina in un tisico, il quale nello spazio di 5 a 6 settimane ricevette ipodermicamente 44 milligrammi di linfa di Koch. L'albuminuria cominciò fin dalla prima iniezione, mentre prima non se ne aveva traccia e persistette fino alla morte (*a*).

È difficile pronunciarsi sul valore di tutti questi fatti, potendosi ammettere che la tossicità dei prodotti tubercolari sia complessa. Però da quest'insieme di osservazioni e di esperienze pare almeno accertato che le lesioni croniche dei reni, constatate nei tubercolotici, non sono sempre il risultato dell'azione diretta del bacillo, ma la conseguenza dell'irritazione provocata dall'eliminazione di sostanze tossiche di varia natura.

La *gravidanza*, per un meccanismo ancora ignoto, costituisce una delle cause che favoriscono maggiormente la comparsa di una nefrite ed il suo passaggio allo stadio cronico. In generale vediamo una prima gravidanza seguìta da un'albuminuria transitoria; al sopravvenire d'una seconda gravidanza, si ha una nuova albuminuria che dura un tempo maggiore, ma la quale scompare anch'essa. Alla terza o quarta gravidanza, la nefrite può diventare permanente. Abbastanza spesso, malgrado queste ripetizioni, la malattia volge a completa guarigione.

Non possiamo stabilire in qual modo le intossicazioni croniche possano produrre quest' affezione. Mentre Christison e Rayer mettono l'*alcoolismo* in prima linea fra le cause della nefrite subacuta, Bartels assicura che l'abuso delle bevande alcooliche non può essere invocato per ispiegare lo sviluppo di questa malattia. " Non v' ha nessun caso da me curato, dice Bartels, che concernesse un bevitore di professione, e, nelle numerose autopsie di alcoolisti che mi fu dato di praticare nella mia lunga pratica ospitaliera, non ho mai trovato un solo grosso rene bianco ". Ci pare malagevole ammettere, su questa semplice asserzione, che l'abuso prolungato di bevande alcooliche non abbia nessuna azione sul rene. Ma, d'altra parte, pare che l'alcool vada perdendo d'importanza nella genesi delle principali lesioni organiche, e l'opinione generale si è che, per quanto riguarda il rene, esso costituisce un tossico senza

---

(1) J. Grancher e H. Martin, Note sur les vaccinations antituberculeuses; *Bull. méd.*, 1891, e *Congrès de la tub.*, 1892.

(2) S. Arloing, P. Rodet, J. Courmont, Étude expérimentale sur les propriétés attribuées à la tuberculine de Koch; *Congrès de la tub.*, 1892.

(3) A. Chauffard, Néphrite par tuberculine; *Bull. méd.*, novembre 1892.

(*a*) [E. Bonardi (Nuove ricerche chimiche e biologiche sui veleni contenuti negli sputi e nei visceri tubercolosi; *Arch. ital. di Clinica med.*, 1891, punt. V, pag. 569) riscontrò negli sputi e nei visceri tubercolosi dei veleni, appartenenti al gruppo delle *leucomaine*, ed altri di natura indeterminata, i quali spiegano tutti un'azione energica su alcuni animali e sull'uomo, determinando marasma e gravi alterazioni di alcuni visceri e soprattutto del sangue. È però a deplorare che l'autore abbia creduto di dover tacere sullo stato dei reni, in seguito all'iniezione di queste sostanze, che certo devono anche loro aver sofferto, data la sintomatologia presentata dagli animali esperimentati (S.)].

importanza. Perciò vediamo questo fattore eziologico molto trascurato, e ciò forse a torto; può avvenire un cambiamento nelle idee dei medici, che ci provi come l'influenza delle bevande alcooliche debba essere presa in considerazione.

Conosciamo pure in modo molto imperfetto la parte che prendono le discrasie nello sviluppo delle nefriti subacute, la qual parte sembra molto minore che nella genesi delle atrofie croniche del rene.

Qualche anno fa, si era imbarazzati nel trovare un'origine probabile delle nefriti in evoluzione. Quanto dicemmo dimostra quale cambiamento sia avvenuto nelle idee. E si è a ragione del resto che l'eziologia viene considerata come il capitolo più importante della storia delle nefriti croniche. Per contro, però, è difficile discernere in mezzo a tante cause quelle, la cui azione sul rene è sicura. Scorrendo i trattati e le monografie, si vede che *tutte le infezioni e tutte le intossicazioni* possono avere la loro parte nello sviluppo delle nefriti d'una certa durata. Questa, senza dubbio, è un'esagerazione; d'ora innanzi converrà ricercare in qual misura e con quale frequenza il rene risponde alle irritazioni cui è soggetto. A questo riguardo, le malattie di azione preponderante sono quelle che prima abbiamo citato, scarlatina, nefrite detta *a frigore*, malaria, sifilide, influenza, ileo-tifo e poi, il morbillo, il vaiuolo, la difterite, la pneumonite, il reumatismo articolare acuto, la gravidanza, in ultimo luogo la risipola, le affezioni suppurative, forse la tubercolosi e qualche intossicazione.

Fra tante cause di valore indiscusso conviene ricordare la dottrina di Semmola. Lo studio delle albumine emesse colle urine ci ha già permesso di concludere che con nessun mezzo fisico o chimico queste possono essere differenziate dall'albumina del sangue normale, con più ragione da quelle del sangue donde provengono. I disturbi che seguono l'iniezione intravenosa di albumina d'uovo invocati dall'autore come confronto colla modificazione da lui supposta dello stato molecolare delle albumine del sangue nei nefritici, sono dovuti ad una *vera intossicazione* di meccanismo noto. L'albumina del bianco d'uovo determina una nefrite tossica ben presto seguìta da sierinuria o da siero-globulinuria manifesta.

D'altra parte, Hayem riuscì ad iniettare nel cane delle sierosità naturali raccolte dal peritoneo, dal pericardio, dalla vaginale senza produrre albuminuria; però va notato che le sierosità albuminose variano da un animale all'altro. Così alcuni animali possono ricevere direttamente nel loro sangue una grande quantità di sostanze albuminoidi molto diverse da quelle che esistono nel loro sangue allo stato normale, senza diventare albuminurici, mentre l'introduzione di albumina d'uovo, anche in quantità minima, determina irritazione dei reni ed albuminuria.

Hayem ha fatto un'esperienza più dimostrativa. In un cane normale, completamente dissanguato, iniettò un volume di sangue eguale a quello raccolto non proveniente da un cane albuminurico, senza osservare nessun disturbo; ripetè qualche tempo dopo la stessa esperienza e ne ebbe lo stesso risultato. Tutte queste obbiezioni alla dottrina di Semmola sono per quest'autore senza valore, ma noi ci riteniamo in diritto a nostra volta di domandargli la *prova* della sua ingegnosa teoria della *eteralbuminemia* quale egli l'ha concepita.

[I morti per malattia dei reni, esclusi i tumori maligni, in Italia non sono numerosi: furono 9132 nel 1891, e 9688 nel 1892, vale a dire 3 ogni 10,000 abitanti nel 1891, 3,2 nel 1892.

Le professioni che diedero il maggior contingente di morti, per malattie renali, su 100 morti per qualsiasi causa, furono, nel 1891, quelle dei farmacisti 3,2, degli incisori, pittori e scultori 2,9, degli ingegneri e geometri 2,9 degli avvocati e procuratori 2,8, dei professori e maestri 2,8, dei portieri 2,2, dei calderai, lattonieri e stagnari 2,2, dei medici 1,8, e di qualsiasi professione 1,3. Dal che si vede come siano le intossicazioni quelle che hanno maggior influenza su tali affezioni, essendo appunto le professioni dei farmacisti, esposti all'assorbimento continuo di vapori che inquinano l'aria dei luoghi, dove sono continuamente obbligati ad abitare, e quelle degli incisori e pittori esposti all'avvelenamento da piombo, mentre parrebbero avere relativamente una minore influenza le cause reumatiche, i portieri, i calderai e lattonieri essendo meno spesso colpiti delle professioni nobili, fra le quali però quelle degli ingegneri e geometri, esposti alle vicissitudini atmosferiche, dimostrano, colla mortalità loro maggiore, come tale influenza non sia da trascurare.

Nel seguente quadro riportiamo i morti per malattie renali, sempre esclusi i tumori maligni, e quindi per morbo di Bright acuto o cronico in genere, secondo il sesso e secondo le varie provincie, per l'anno 1891.

	Maschi	Femmine		Maschi	Femmine
Piemonte	410	363	*Riporto*	2605	2428
Liguria	96	80	Abruzzi e Molise . . .	251	257
Lombardia	590	584	Campania	718	653
Veneto	289	280	Puglie	325	307
Emilia	383	356	Basilicata	135	105
Toscana	331	320	Calabrie	232	197
Marche	149	181	Sicilia	456	374
Umbria	109	100	Sardegna	54	35
Lazio	248	164	Totale dei sessi . .	4776	4356
A riportare	2605	2428	Totale generale . .	9132	

Questa tabella ci mostra una ripartizione si può dire quasi eguale nel Regno dei morti per nefrite, ed una lieve prevalenza del sesso maschile sul femminile; infatti il sesso maschile è più esposto alle cause morbose: infezioni, traumi, intossicazioni, ecc. Non si può poi dedurre dalla tabella l'influenza che può esercitare per avventura la malaria sullo sviluppo delle nefriti. Ed infine credo utile dare la tavola dei morti, nel 1891, per malattia renale, classificati per età e sesso.

	Maschi	Femmine
Dalla nascita a meno di un anno	317	251
Da 1 anno a meno di 5 anni	1226	1171
Da 5 a meno di 10 anni	592	387
Da 10 a meno di 20 anni	258	248
Da 20 a meno di 40 anni	430	749
Da 40 a meno di 60 anni	719	619
Da 60 a meno di 80 anni	1095	852
Da 80 anni in su	136	76
Età ignota	3	3
Totale dei sessi	4776	4356
Totale generale	9132	

La quale tabella dimostra come la mortalità maggiore per malattia renale si abbia nel periodo da 1 a 5 anni, in cui i bambini vanno soggetti alle comuni malattie infettive dell'infanzia, e poi nell'età dai 40 agli 80 anni, meglio dai 60 agli 80 anni, età nella quale appunto si possono invocare le lesioni arteriose (ateromasia, sclerosi), solite a verificarsi, come si sa, dopo i 40 anni, per lo più consecutive ad infezioni o ad intossicazioni, fra cui primeggia l'alcoolismo (S.)].

Sintomi. — Per istabilire la sintomatologia delle nefriti subacute e prolungate basteranno due esempi.

Prenderemo per primo tipo la *nefrite scarlatinosa* considerata nei suoi tratti principali in quanto può servire alla storia generale delle nefriti subacute. Per questo non si farà questione se la nefrite si manifestò in sul finire del periodo eruttivo o verso il principio della convalescenza. D'altra parte sappiamo, pelle osservazioni dei pediatri, che l'albuminuria del periodo febbrile costituisce un'eccezione nella scarlatina (Barthez, Capitan, Cadet de Gassicourt, 2 casi su 136). L'affezione renale comincia in modo abbastanza variabile. Dalla maggior parte dei casi osservati risulta che il sintoma primo è l'*albuminuria*, ma essa può essere sostituita dall'*anasarca*, anzi furono osservati anche *accessi di eclampsia* scoppiare affatto improvvisamente senza essere preceduti da albuminuria nè da edemi. L'albuminuria comparisce in media verso il quindicesimo giorno; dal decimo al quindicesimo (West); dal quattordicesimo al ventunesimo (Rilliet e Barthez); dal quindicesimo al ventesimo giorno dopo la scomparsa dell'esantema (Trousseau). Cadet de Gassicourt la osservò in via eccezionale tre giorni dopo la scomparsa dell'esantema ed al massimo 36 giorni dopo il periodo eruttivo. Guersant e Blache non la trovarono mai dopo la 6ª settimana. Date queste differenze circa l'epoca della comparsa della nefrite, sarà prudente esaminare quotidianamente le urine, se si vuol sorprendere il principio dell'affezione. Difatti, esso può essere insidioso, e le forme leggiere della nefrite scarlatinosa sarebbero certamente passate inosservate se non si fosse fatta regolarmente la ricerca dell'albumina nelle urine. In altri casi vedonsi i bambini agitati, irrequieti, che dormono male, presentare un leggero aumento di temperatura che persiste varii giorni. Si tratta di un malessere che è talvolta accompagnato da disturbi digerenti, perdita dell'appetito, nausee, vomiti con senso di dolore ai lombi il quale aumenta colla pressione. La pelle è secca, la desquamazione si fa con difficoltà, interviene cefalea e ben presto nelle forme gravi vengono in scena gli altri sintomi.

Fra questi il primo da notarsi è l'*edema* circoscritto, ma spesso anche generale, sotto forma di anasarca. L'edema comparisce dapprima alle palpebre all'improvviso al mattino allo svegliarsi dell'ammalato e si accompagna ad infiltrazione molto manifesta delle congiuntive; invade a poco a poco gli arti, la parete addominale e le estremità inferiori, ma quest'invasione non è sistematica. Quasi sempre è molto cedevole e conserva l'impronta del dito, può essere fugace, scomparire in un luogo per manifestarsi in un altro o ritornare poche ore o pochi giorni dopo nelle parti dapprima invase, od anche scomparire definitivamente.

I versamenti avvengono nello stesso modo in tutte le cavità sierose. Si ha idrotorace semplice o doppio, versamenti d'ordinario leggeri nel peritoneo e nel pericardio. Se la morte avviene in pieno periodo anasarcatico si possono trovare le meningi infiltrate, il cervello edematoso gelatinoso (Rendu). Uno dei pericoli inerenti allo sviluppo dell'edema è quello dato dall' infiltrazione improvvisa o rapida della glottide e delle pieghe ari-epiglottiche.

Furono descritti casi di morte per edema laringeo senza altro segno d'infiltrazione edematosa (Trousseau).

Più comunemente si vedono succedersi l'*albuminuria* e l'*anasarca*. Quasi sempre, come dicemmo, l'albuminuria precede di un giorno o due l'anasarca che può anche apparire prima di ogni altro sintoma. Cadet de Gassicourt cita un caso nel quale l'albumina non comparve nelle urine che tre giorni dopo manifestatosi l'edema. Nelle forme comuni l'albuminuria permane dopo scomparso l'anasarca; l'inverso succede solo in via eccezionale. Ecco i dati che provano quest'asserto: ad un anasarca che dura 16 giorni corrisponde un'albuminuria di 18; ad un edema di 15 giorni un'albuminuria di 25. Secondo altre osservazioni, ad un anasarca della durata di 40 giorni corrisponderebbe un'albuminuria di 60. La differenza può essere ancora maggiore: 16 giorni di anasarca con 52 di albuminuria, 14 giorni di edema con 82 giorni d'albuminuria. A questo proposito possiamo domandarci se l'anasarca può esistere senza albuminuria. Cadet de Gassicourt crede che nella maggior parte dei casi considerati quali *anasarca soltanto* si trattava di edemi che in via eccezionale avevano durato più a lungo dell'albuminuria. Secondo quest'autore, le osservazioni cui allude Sanné debbono essere comprese in questa classe; quest'ultimo autore dice di aver osservato che su 124 casi di anasarca scarlatinoso 30 volte mancava l'albumina nelle urine. L'albuminuria si riscontra abbastanza di frequente senza edema; in quasi tutti i casi in cui si osserva questo fatto, la sua durata è breve e generalmente si ha la guarigione; però si dànno casi in cui può sopravvenire la morte pur mancando affatto l'anasarca. In due casi nei quali non esisteva edema, sopravvenne la morte per accessi eclamptici (Cadet de Gassicourt); su 35 casi di albuminuria seguìti da morte, l'anasarca mancava 9 volte (West).

La quantità di *albumina* emessa colle urine varia da gr. 0,50 a gr. 5 per litro. Questo *maximum* è relativamente molto alto, generalmente si ha l'uno od il due per mille (Cadet de Gassicourt). Per tutto il periodo pericoloso le urine sono abbastanza scarse; scendono a mezzo, ad un quarto di litro od anche meno. Quando sopravvengono accessi convulsivi è frequente vedere le urine scarsissime od anuria. Anche la diminuzione progressiva dell'urina è uno dei sintomi che devono far temere il comparire dell'eclampsia. Si può avere anuria assoluta, che può durare parecchi giorni senza che ne segua la morte. Quest'anuria è pressochè sempre in rapporto con lesioni diffuse dei reni. Il caso di Juhel-Rénoy è un'eccezione e, secondo noi, va interpretato ben diversamente.

Un sintoma che accompagna l'albuminuria e che non può esserne separato molto facilmente, tanto è abituale, si è l'*ematuria*. Essa comparisce quasi costantemente nel periodo di stato, qualche volta sin dai primi giorni e continua, con o senza remissioni, per un tempo abbastanza lungo. Non è di prognosi infausta, poichè la si vide persistere per 25 ed anche 27 giorni senza che ne avvenisse un aggravamento notevole (Cadet de Gassicourt). Nelle crisi ematuriche le urine esaminate al microscopio si vedono contenere, oltre molti globuli rossi perfettamente riconoscibili, cilindri jalini o leggermente granulosi.

L'albuminuria scompare spesso dopo 20 o 25 giorni, senza che il ritorno sia pericoloso; si descrissero casi nei quali la guarigione pareva assoluta, mentre l'albuminuria persisteva da 60 ed anche 82 giorni.

Di tutti gli accidenti che, ad un dato momento, possono compromettere l'esistenza nella nefrite scarlatinosa, i più frequenti sono di certo le *convulsioni*

eclamptiche. Quali altre manifestazioni dell'uremia, si osservano anche i vomiti, la diarrea con abbassamento della temperatura e diminuzione notevole delle urine. Cadet de Gassicourt ricorda pure un caso di delirio seguìto da guarigione. Gli accessi epilettiformi si manifestano talvolta all'improvviso, tal'altra, come dicemmo, in seguito all'albuminuria od a qualche disturbo manifesto della salute generale, cefalalgia, vomiti, stato d'inquietudine; l'anasarca fa parte della sindrome che accompagna le convulsioni.

La quantità dell'urina diminuisce, compare l'anuria e scoppiano le convulsioni. Questi attacchi possono restare isolati. Se la nefrite è recente, se si ha un primo attacco non seguìto da altri nelle 24 ore, si possono nutrire speranze che non si riproduca (West); ma, nelle forme gravi, le crisi si succedono ogni due o tre ore e possono diventare subentranti l'una all'altra. Se l'intervallo fra due crisi o due serie di crisi basta per permettere all'ammalato un po' di riposo e ritornare in sè, possiamo sperarne la guarigione; nel caso contrario, gli attacchi sono così vicini che l'intelligenza si oscura, l'abbattimento e la sonnolenza persistono, spesso anche sopravviene il coma e l'ammalato muore senza aver riacquistato la coscienza, a meno che la morte non avvenga improvvisamente in pieno attacco. Comparsa l'eclampsia, si deve temere, ma non disperare. Rilliet e Barthez dànno una proporzione di 10 guarigioni su 13 casi di eclampsia; la statistica di West è meno lusinghiera e dà il 7 su 12; quella di Cadet de Gassicourt è ancora più grave e dà 7 casi di guarigione su 14 di eclampsia. Comparsi gli attacchi, la prognosi è adunque sempre grave; però, paragonando i casi nei quali si ebbe anuria con quelli seguìti da morte, si troverebbe forse una proporzione maggiore, giacchè quasi tutti gli autori considerano la soppressione delle urine come uno dei sintomi più infausti per la prognosi. D'altra parte sappiamo che l'eclampsia è tanto frequente nella nefrite scarlatinosa solo perchè questa si osserva specialmente nei bambini. L'eccitabilità del sistema nervoso in quest'epoca della vita spiegherebbe il comparire di questa forma particolare di uremia. Un solo attacco eclamptico non ha valore pronostico serio; si osservò la guarigione dopo molteplici attacchi, come succede anche per l'eclampsia puerperale.

Durante la nefrite scarlatinosa, quando l'anasarca arriva al suo massimo sviluppo, può avvenire la morte per idrotorace, o per complicazioni infiammatorie, pleurite, pneumonite, pericardite. Tutte queste affezioni possono esistere da sole o riunite; su di una statistica di 37 casi, West ne trovò 25 nei quali la morte avvenne prima della comparsa di accessi eclamptici.

La *durata* della nefrite scarlatinosa è varia, per lo più di circa 6 settimane; abbiamo però già citato dei casi, nei quali l'albuminuria durò parecchi mesi. Bartels potè seguire, per 18 mesi, una nefrite scarlatinosa che passò a guarigione; l'ammalato, riveduto 10 anni dopo, stava bene. Si descrissero anche casi, nei quali la malattia passò allo stato cronico; quest'esito, ammesso da Potain (1), Weber, Rosenstein, Picot e da altri autori citati a proposito dell'eziologia, è messo in dubbio da Charcot, Leichtenstern, Bull, Liebermeister.

Nel decorso dell'albuminuria scarlatinosa si hanno anche lesioni retiniche, a dir il vero però eccezionalmente (Cadet de Gassicourt), caratterizzate da iperemia peripapillare con aspetto edematoso e grigiastro della papilla; si può avere anche una vera neuro-retinite. Ordinariamente l'ambliopia scarlatinosa compare e scompare all'improvviso, e sembra in rapporto con un edema fugace del fondo dell'occhio, ma in qualche caso, riferito da Cadet de Gassicourt, la

(1) *Semaine médicale*, 1887.

visione fu compromessa ed anche irrimediabilmente perduta. Finalmente, non possiamo tacere dell'ipertrofia del cuore, ritenuta come quasi costante da Wagner, Bamberger e Friedländer; sempre preceduta da un periodo di dilatazione, affetterebbe ambo i ventricoli; Silbermann e Goodhart non trovarono che la dilatazione la quale può, secondo quest'ultimo autore, terminare con una crisi di asistolia mortale.

La nefrite, nota ancor oggi col nome di *nefrite a frigore*, da causa ignota, benchè probabilmente di origine microbica, ha un decorso alquanto più lungo ed assume spesso l'andamento di una vera nefrite cronica, così che riesce difficile distinguerla dalle forme più lente di nefrite. Però non conviene esagerare in tali analogie, perchè le osservazioni antiche sono molto soggette a critica. Fondandosi sui caratteri anatomici dei reni, si confusero altre volte sotto il nome di grosso rene bianco le alterazioni più diverse da quelle che corrispondono alle nefriti subacute, specialmente il grosso rene grasso ed il rene amiloide. Ciò che vi ha di sicuro si è che la nefrite *a frigore* ha spesso, come la scarlatinosa, un inizio acuto con malessere, vomiti, aumento di temperatura; anzi spesso nei primi giorni comparisce l'ematuria che può durare parecchie settimane; le urine sono sempre torbide, bruniccie, color cioccolatte, finchè il processo è francamente infiammatorio. Gli ammalati accusano dolore ai lombi; questi dolori restano localizzati in questa regione e non si irradiano lungo gli ureteri (Rayer). Colla palpazione semplice (Lecorché) o bimanuale si può constatare un aumento di volume dell'organo, la cui estremità inferiore è facile a toccare colle mani. Il decorso è spesso rapido, le urine diventano scarse, restano molto oscure, e talvolta si ha anuria. Vi si trova sempre una grande quantità di cilindri jalini e cerei, pochi globuli bianchi, maggiore quantità di rossi. Quando le urine presentano questo aspetto oscuro delle birre nere o del brodo di bue, vi si trova sempre albumina in grande quantità. Nelle forme gravi di questa nefrite, in breve tempo assistiamo all'insorgenza dell'oliguria, degli edemi circoscritti in certe parti del corpo e dell'anasarca, poi ben tosto agli attacchi convulsivi o comatosi. Nell'adulto, in cui questa forma non è rara, si osserva più spesso negli ultimi giorni che l'appetito diminuisce e compaiono i vomiti con o senza diarrea; ben presto gli ammalati sono côlti da un torpore dal quale non si risvegliano, diventano indifferenti a quanto li circonda, ed a questo periodo di apatia, interrotto talvolta da piccoli attacchi o da convulsioni molto leggiere, di rado da vere crisi eclamptiche, succede a poco a poco il coma. Spesso, quando si manifestano gli accidenti nervosi, l'anasarca diminuisce. L'albuminuria, l'edema, l'ematuria subiscono le stesse variazioni come nella nefrite scarlatinosa, le complicazioni da parte delle sierose sono eguali e contribuiscono per parte loro a precipitare la catastrofe. Le modalità dell'inizio sono identiche, l'edema può costituire il primo sintoma della malattia; ma qualche volta gli accidenti nervosi scoppiano d'improvviso.

Stando così le cose, è probabile che i primi stadii della malattia passino inosservati. Gli ammalati si ricordano qualche volta con difficoltà del periodo febbrile iniziale che diede luogo ad un malessere spesso meno pronunciato di quello che accompagna le amigdaliti semplici. In tal caso è impossibile fissare l'epoca a cui rimonta la nefrite, tanto più che essa è suscettibile di guarigione momentanea e di remissioni abbastanza prolungate. Non appena comincia la convalescenza, la pelle da secca diventa umida e si copre di sudori; un'abbondante diuresi indica che il rene è liberato; ma l'osservazione dimostra che in questa nefrite come nella scarlatinosa la guarigione bene spesso non è che

transitoria (1). Capita spesso di vedere che ammalati in apparenza perfettamente ristabiliti, dopo aver sopportato una nefrite gravissima, tornano in capo a pochi mesi all'ospedale per morirvi in pieno periodo di anasarca. In tutti i casi, nei quali una nefrite passa così allo stato cronico, quando cioè dura parecchi mesi, presenta presso a poco i sintomi, dei quali abbiamo discorso a proposito delle forme acute, ma con varianti che conviene ricordare.

Decorso ed esito delle nefriti subacute. Passaggio allo stato cronico. — Quando le nefriti subacute prolungano il loro decorso, si confondono con quelle descritte pel passato col nome di nefriti parenchimatose croniche. A questo proposito conviene tener poco conto dei casi di cui parla Bartels e che suppone dipendere dalla tubercolosi, dalla scrofola e dalle suppurazioni. Quest'autore sa senza dubbio e lo afferma che queste malattie cachettizzanti hanno un'influenza ancor più diretta sulla produzione della degenerazione amiloide; perciò, senza voler negare la parte che queste malattie possono avere nello sviluppo delle nefriti subacute o croniche dobbiamo ricordare, colle dovute riserve che abbiamo menzionato parlando dell'eziologia, che la maggior parte dei casi antichi che passano sotto il nome di *nefrite parenchimatosa con grosso rene bianco*, sono dovute a questa degenerazione e perciò vanno distinte dalle nefriti croniche. Gli altri casi di Bartels si riferiscono in gran parte o alla nefrite *a frigore* od alla malarica. La prima è certamente indipendente da qualsiasi degenerazione amiloide, e, dal punto di vista delle sue forme anatomiche e del suo decorso, ha molti punti di contatto colla nefrite malarica, colla scarlatinosa e colla sifilitica, delle quali parleremo in seguito.

Fatta quest' eccezione si può dire che l' affermazione di Bartels circa l'inizio insidioso della nefrite cronica è un po' esagerata. Ciò che costituisce una regola pressochè senza eccezione pella degenerazione amiloide è meno esatto pella nefrite cronica che si svolge all' infuori di qualsiasi cachessia; riandando la storia dell'ammalato si trova che l'inizio fu abbastanza brusco, ciò almeno pella nefrite scarlatinosa; conviene però ammettere che la nefrite malarica e quella *a frigore* si iniziano talvolta senza periodo acuto all'insaputa degli ammalati. In questi casi il primo sintoma che richiama l'attenzione è l'edema: edema alle gambe che alla sera rende l'andatura malagevole; edema alle palpebre ed alla faccia, visibile al mattino e che scompare verso la metà del giorno. In questo periodo le urine sono scarse e contengono sempre dell'albumina. Se l'esame di queste fosse stato fatto molto per tempo, e se l'ammalato, avvertito da qualche malessere, si fosse impensierito del suo stato, certamente l' albuminuria sarebbe stata il primo sintoma riconosciuto. Una volta costituitosi l'anasarca, esso subisce dei periodi di aumento e di diminuzione che, secondo Bartels e Rehder, coincidono sempre colla diminuzione e coll'aumento della diuresi. In molti casi si vede l'anasarca persistere per mesi con variazioni insignificanti, negli ultimi stadii o durante le esacerbazioni, lo si vede invadere completamente la parete addominale, la regione lombare, simulare un versamento addominale, e, senza traccia di processo infiammatorio, determinare idrotorace ed idropericardio. La considerevole tumefazione delle gambe e delle coscie può ostacolare il cammino; di più, l'enorme infiltrazione dello scroto e del pene può accompagnarsi a balanopostite ed ostacolare la minzione. Se la distensione della pelle è eccessiva, possono comparire

(1) Bartels però cita il caso di un albergatore di 40 anni che, per una nefrite consecutiva ad un raffreddamento, dovè tenere il letto per un anno con esito di guarigione completa.

delle escoriazioni specialmente alla parte interna delle gambe, alle coscie ed alla parte inferiore della parete addominale, alle quali escoriazioni seguono talvolta linfangioiti, risipole, flemmoni semplici o gangrenosi che mettono fine ad una situazione penosa, la quale avrebbe potuto prolungarsi.

Ma non sempre l'edema ha questo decorso progressivamente invadente. Spesso resta modico fino al termine della malattia, e può anche scomparire completamente, pur continuando l'evoluzione della nefrite. Bartels cita tre casi curiosi concernenti ammalati di 18, 20 e 30 anni; tutti e tre rimasero anasarcatici *per degli anni*. In nessuno di essi si ebbe traccia di edema appena scomparsa l'idrope. Tutti e tre sopravvissero, uno per 2 anni, l'altro per 3; il primo morì di pericardite contratta in un viaggio, il secondo, dopo la sua guarigione apparente, lavorò per due anni in una fonderia di ferro e morì di pneumonite. Il terzo, troppo debole per riprendere il suo mestiere, morì con sintomi uremici un anno dopo la scomparsa completa dell'anasarca.

Le *urine*, per quasi tutta la durata della malattia, sono diminuite di quantità e specialmente nei primi e negli ultimi stadii, nei quali divengono sempre più rare. Nell'intervallo, il loro volume può presentare delle oscillazioni abbastanza notevoli; scarsissime un giorno, molto più abbondanti l'indomani, talvolta sono oscure con molta albumina e con sangue e cilindri nei periodi delle acutizzazioni, con una densità in rapporto colla quantità *relativamente* grande di urea, di sali e di albumina; talvolta nel periodo di remissione abbastanza abbondanti, fino oltre i 1500 grammi, quasi limpide, chiare, di densità inferiore alla norma, il che è dovuto alla scarsità dell'albumina ed all'aumento dell'acqua, che compensa oltre misura la maggiore quantità di urea; ma questa ed i sali sono sempre più scarsi della norma. A misura che la malattia progredisce vediamo che le urine diminuiscono, e qualche volta si ha anuria completa, talvolta scendono a 100 grammi e salgono all'indomani a 200 o 300. Più di frequente si assiste alla discesa graduale della curva urinaria. Quando le urine non oltrepassano i 300 o 500 grammi al giorno e questo stato dura parecchie settimane, è affatto eccezionale osservare un miglioramento, e la prognosi è sempre delle più gravi. L'ammalato può vivere ancora qualche tempo; ma è certo che la funzione renale è molto compromessa e, da un momento all'altro, possono sopravvenire degli accidenti uremici, a meno che una complicazione od una malattia intercorrente non precipiti la catastrofe.

La quantità di *urea*, intendiamo della quantità assoluta, è tanto maggiore quanto più abbondanti sono le urine; la curva dell'urea coincide con quella dell'urina. Nei casi nei quali gli ammalati mangiano poco e presentano disturbi dell'apparato digerente, vomiti e diarrea, la quantità dell'urea è ancora minore; e, se la quantità si mantiene per più settimane al disotto di 10 grammi con un'alimentazione mista, questo fatto è di prognosi altrettanto infausta quanto la diminuzione delle urine.

Le tre curve dell'urea, dell'urina e dell'edema generalmente vanno di conserva (*a*). Lo stesso non succede per l'*albumina*. Sappiamo che urine scarse ed

---

(*a*) [Ciò non si osserva sempre. — Grocco poi ha recentemente richiamato l'attenzione su alcuni fatti di vera *atassia renale*, nei quali la quantità di urea oscillava in limiti estremamente larghi da un giorno all'altro, come ha osservato, per l'albuminuria, una vera *claudicazione renale intermittente*, che precede spesso lo sviluppo di una nefrite cronica persistente: sono casi nei quali, per un certo numero di anni, si vede “ che l'albuminuria o la nefrite complica con una certa facilità l'un dopo l'altro varii processi morbosi, quando essi abbiano una certa intensità, mentre nel frammezzo quei medesimi individui ne sono completamente immuni „. Erano per lo più casi di individui che avevano

oscure contengono sempre una grande quantità di albumina; ma, come fece notare Rayer, urine assolutamente limpide, abbondanti, possono contenere una quantità di albumina ancora maggiore. La *quantità* di albumina, adunque,
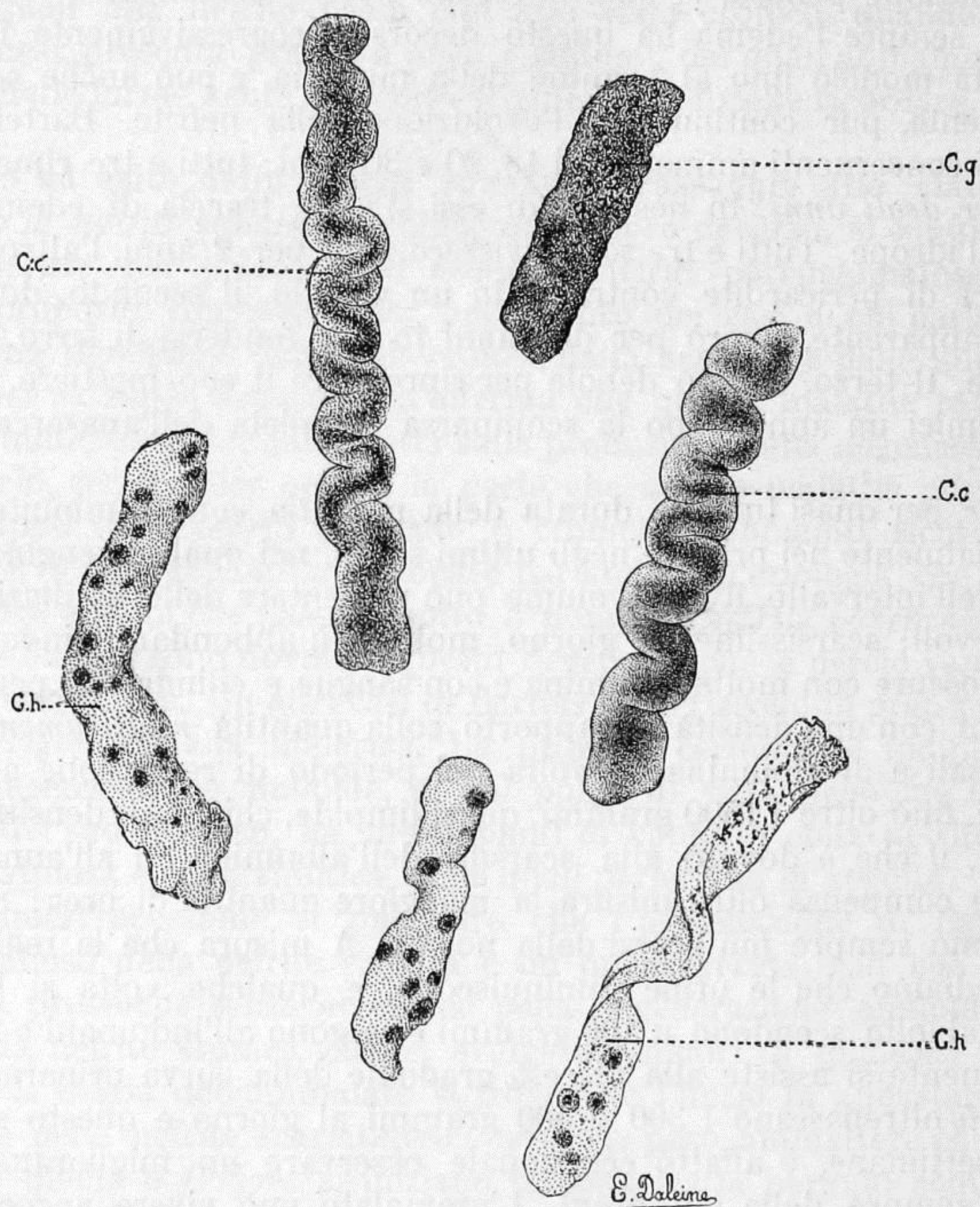
Fig. 6. — Cilindri C *c*, C *c*, cilindri colloidi, cerei, vitrei, rifrangenti e rigidi.

C *h*, C *h*, Cilindri molto più chiari, leggermente granulosi, carichi di cellule linfatiche. A destra della figura si vede un cilindro jalino più cedevole, che si è deformato ripiegandosi.

C *g*, Cilindro granuloso, oscuro, contenente fine gocciole di grasso.

Talvolta si trovano anche cilindri formati da cellule cubiche che ricordano la disposizione del rivestimento epiteliale del ramo discendente dell'ansa di Henle. Coi cilindri, il sedimento dell'urina contiene sempre detriti di cellule linfatiche in quantità abbastanza grande e, nei periodi di riacutizzazione, globuli rossi.

non ha valore pronostico assoluto. Nei periodi di remissione, nei quali si ha facile eliminazione di urea e le urine sono abbondanti, l'albumina è spesso in notevole proporzione. Si è specialmente nel periodo medio della malattia che

contratto nefrite, specialmente nell'età prima, ovvero abusato di alcoolici, di sostanze aromatiche, di cibi in generale troppo defatiganti, stimolanti i reni, di sostanze diuretiche, ecc., od era latente una litiasi renale. (V. Grocco P., Di alcuni fatti nuovi in contribuzione alla patologia ed alla cura delle malattie renali; *Gazzetta medica di Torino*, nn. 37, 39 e 40, 1892). — Si sa poi che può, nelle nefriti, esservi una specie di compensazione vicaria fra rene e intestino, nell'eliminazione dell'urea e degli altri prodotti di metamorfosi regressiva, la quale eliminazione in certi giorni si fa più abbondante per la via renale, in altri più per l'intestinale, per cui l'urea può ora trovarsi scarsa nelle urine e relativamente più abbondante nelle feci o viceversa (S.)].

la quantità dell'albumina ha poca importanza dal punto di vista pronostico. Colle cifre di 3 o 4 grammi nelle 24 ore converrà sempre mantenersi riservati; ma, se mancano altri sintomi, non conviene allarmarsi fuori misura. D'altra parte si osservarono casi nei quali l'albumina da 8 o 10 grammi scese, nel periodo di quindici giorni a tre settimane, a grammi 0,50 a 0,30 al giorno. Qualche volta anzi l'albumina scompare completamente, ma tale scomparsa non è mai di lunga durata; ben presto la quantità cresce, indizio d'una riacutizzazione della malattia. In ogni caso, se la *quantità* quotidiana dell'albumina ha poco valore, la *persistenza* della sua eliminazione ha per sè sola una grande importanza dal punto di vista pronostico. Se persiste l'albuminuria è impossibile dire che una nefrite è guarita e che ogni pericolo per l'avvenire è scomparso. Riferirò al proposito un fatto autentico: Un ammalato studiato per lungo tempo presentò molte volte edemi accompagnati da albuminuria in grado vario, dai 3 ai 5 grammi al giorno. Dopo un riposo di 5 o 6 settimane, la quantità dell'albumina discese a gr. 1, gr. 0,50, 0,20, senza però scomparire completamente. Queste ricadute si riprodussero più volte nello spazio di quattro anni, il valore dell'albumina non fu mai molto alto e spesso non arrivò nemmeno ai 3 grammi nelle 24 ore. Con un regime alimentare conveniente si ebbe ogni volta un miglioramento, l'albumina diminuì sensibilmente. All'ultima ricaduta si manifestarono complicazioni polmonari, il cuore si indebolì e l'ammalato soccombette. I reni erano di volume normale, ma in preda a legger grado di atrofia. Durante tutti i suoi ripetuti soggiorni all'ospedale, l'appetito dell'ammalato fu sempre eccellente, il suo stato generale buono, ma, conscio egli stesso della gravità della malattia cui era in preda, veniva da sè a prender riposo non appena ne sentiva il bisogno. Non fu possibile determinare l'eziologia di questa nefrite.

Esempi di questo genere non sono rari e riescono sempre molto istruttivi. Essi non permettono di accettare senza riserva l'idea recentemente sostenuta da Cuffer e Gastou (1), l'esistenza cioè di nefriti parziali. Gli ammalati, dei quali essi parlano nella loro Memoria, presentarono sempre una quantità quasi fissa d'albumina con oscillazioni assai piccole e sempre da 3 a 4 grammi nelle 24 ore. Questi ammalati furono a più riprese sottomessi a regime latteo senza che la quantità dell'albumina emessa colle urine si modificasse. La nausea provocata dalla dieta lattea permise di prescrivere loro un'alimentazione mista, escludendo solo le sostanze che avrebbero potuto riuscire nocive. Malgrado questo cambiamento di regime, lo stato generale rimase eccellente e l'albuminuria non si aggravò. Prima di pronunciarsi su questo fatto converrà attendere, tanto più che i casi di guarigione apparente che Bartels descrisse ci dànno campo a riflessioni. È bensì vero che non appartengono tutti allo stesso ordine, giacchè qualche anno prima si potè assistere ai primi stadii del male ed alla scomparsa dell'anasarca. Bartels ne tira una conclusione molto importante dal punto di vista teorico. In un certo numero di ammalati di nefrite cronica, l'anasarca, dopo avere durato parecchi anni, finisce collo scomparire; la quantità delle urine aumenta, esse sono chiare, il loro peso specifico è basso e non arriva mai, nemmeno in modo passeggero, alla cifra normale; contengono sempre albumina, benchè in minima quantità, ed un certo numero di cilindri. Contemporaneamente si possono riscontrare i segni dell'ipertrofia

---

(1) P. Cuffer e P. Gastou, Des néphrites partielles. Valeur diagnostique et pronostique de la persistance d'un taux fixe, irréductible d'albumine dans les urines; *Revue de Méd.*, 1891.

del cuore sinistro. Questi ammalati, una volta scomparso l'anasarca, possono ritornare di aspetto florido ed in forze, ma la loro faccia rimane pallida, la loro pelle resta floscia, e presto o tardi, dopo parecchi anni, intervengono disturbi cardiaci o sintomi uremici, dispepsia, vomiti, nevralgie, crampi, ecc. Si è a questa forma che Bartels dà il nome d'*atrofia secondaria;* difatti, all'autopsia si riscontra che i reni sono diminuiti di volume. È bene notare che il caso più dimostrativo che quest'autore descrive concerne un malarico. Se si voglia mettere da parte l'antica dicotomia, questi casi sono di facile interpretazione; costituiscono dei tipi di nefrite cronica che, dopo parecchi anni, finiscono ad una diminuzione del volume dell'organo.

È probabile che se si seguissero gli albuminurici per un lungo tempo, questi casi di guarigione apparente, con o senza albuminuria, si moltiplicherebbero. Se vi ha un fatto bene accertato dalle osservazioni precedenti, è quello di vedere la salute conservarsi buona per più anni in ammalati, nei quali l'eliminazione dell'albumina oscilla nella proporzione di 3 a 6 grammi al giorno, contengano oppur no le urine dei cilindri. Nei primi periodi della malattia gli ammalati non presentano l'anemia particolare alle nefriti croniche già costituite, qualche volta anzi non si sentono affaticati e conservano la loro attività con un ottimo appetito.

Nè gli esercizi faticosi nè l'alimentazione carnea non sembrano modificare il decorso della malattia; il regime latteo non ha influenza favorevole sulla quantità dell'albumina nelle urine. Questi casi, abbastanza rari, non potranno esser chiariti che in avvenire; il piccolo numero di quelli già conosciuti furono scoperti a caso senza che la malattia avesse attirato l'attenzione sulle modificazioni delle loro urine; essi dimostrano che, nel decorso di una nefrite come in quello della cirrosi epatica, esiste un periodo di equilibrio o di tolleranza durante il quale l'affezione è latente e deve essere ricercata.

Nelle nefriti croniche le *funzioni digerenti* sono quasi sempre compromesse, l'appetito è diminuito o scomparso, qualche volta compaiono vomiti e diarrea. Secondo Bartels, questi sintomi non sarebbero dipendenti da veri disturbi uremici con riflesso sulle vie digerenti; egli li crede specialmente frequenti quando l'anasarca è molto notevole e dipendenti da una infiltrazione edematosa delle pareti dello stomaco e dell'intestino; ma poichè dopo egli descrive delle ulcerazioni con dissenteria, sembra probabile che questo autore abbia confuso delle lesioni uremiche con semplici disturbi meccanici o, più spesso ancora, con l'enterite amiloide. Però, a misura che l'affezione progredisce, gli ammalati presentano disturbi notevoli da parte dell'apparato digerente, il loro appetito sempre scarso spiega in parte la loro tinta pallida e livida. Tutto contribuisce ad aggravare questo stato di cachessia. La pelle, quasi sempre edematosa, è secca e non funziona, non la si vede mai in traspirazione nè cosparsa di sudori. Di più, dice Bartels, gli ammalati hanno enormi perdite di albumina. Ve ne hanno di quelli che ne eliminano 10, 15, 17 grammi al giorno, si videro le cifre arrivare a 25, 30, 32 grammi.

Lecorché e Talamon non accettano questa spiegazione, perchè, secondo loro, la perdita di albumina è molto minore nelle nefriti croniche che nelle sierositi che richiedono svuotamenti ripetuti. Conviene aggiungere che negli ammalati con edema permanente gli scambii nutritivi debbono essere straordinariamente rallentati e quindi contribuire in parte a determinare la loro anemia progressiva.

Gli accidenti uremici sono, come si sa, meno frequenti in queste nefriti che nelle forme croniche. Le sierositi, pleurite, pericardite semplice o suppurativa,

peritonite con ascite, la pneumonite, le complicazioni di parte della pelle, quali l'erisipela, gli ascessi, i flemmoni costituiscono le cause più comuni della morte. Il semplice estendersi dell'infiltrazione edematosa può condurre agli stessi risultati. L'edema lento, cronico e progressivo del polmone con bronchiti mobili e tenaci, è una delle più frequenti complicazioni. Questo esito può aversi verso il finire della malattia nelle nefriti, nelle quali l'anasarca è leggero ed anche quando non è nemmeno comparso. Contemporaneamente il cuore od il polso sono deboli e depressi. Però, in certi casi di atrofia secondaria di Bartels ed in altri di nefrite lenta da causa indeterminata, prima di questo periodo terminale, abbiamo trovato il polso ancora abbastanza sostenuto. Sempre però l'edema del polmone, dopo qualche oscillazione, si fissa in certe parti e diviene permanente, alla notte compaiono degli *accessi di dispnea* e l'esame delle urine, pur dimostrandovi una scarsa quantità di albumina, ne indica l'aumento con un colore più oscuro di essa. Il polso non si rialza, e, dopo qualche alternativa di miglioramento durante il quale si crede che l'ammalato possa lottare ancora, gli accidenti precipitano e sopravviene la morte *per asistolia*. In tali casi, abbiamo
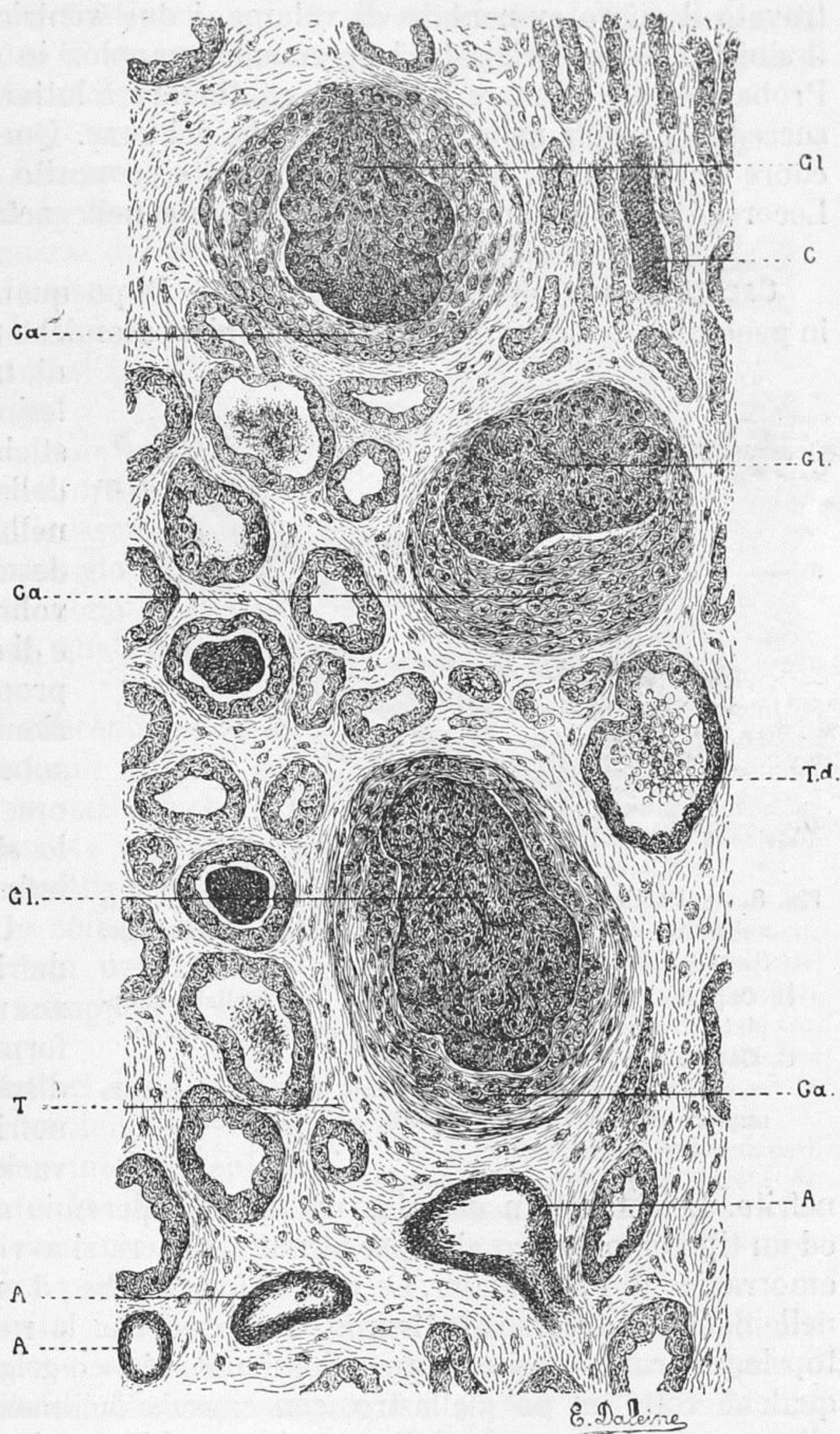
Fig. 7. — Nefrite subacuta con lesioni molto gravi in corrispondenza dei glomeruli. — Ipertrofia dell'apparato glomerulare.
G*l*, G*l*, G*l*, Glomeruli alterati.
C*a*, C*a*, C*a*, Proliferazione notevole delle cellule della capsula di Bowmann, disposte in istrati concentrici che arrivano fino a contatto colle anse vascolari dalle quali non sono separate che da una semplice fessura disegnata in bianco.
T*d*, Tubulo contorto dilatato e pieno di cellule linfatiche e di globuli rossi.
C, Cilindro in un canalicolo sezionato longitudinalmente. Nella parte sinistra della figura si vedono due canalicoli contenenti cilindri e sezionati trasversalmente.
In questo punto le cellule dei tubuli contorti contengono poco grasso; le arterie A, A, A sono sane, il connettivo è inspessito.

trovato il cuore aumentato di volume, i due ventricoli dilatati, specialmente il sinistro, i reni grigiastri leggermente granulosi in preda ad atrofia iniziale. Probabilmente il cuore non potè continuare a lottare ed ipertrofizzarsi come succede di regola nelle atrofie croniche del rene. Questa dilatazione finale del cuore venne notata, come già dicemmo, a proposito della nefrite scarlatinosa. Lecorché e Talamon la credono frequente nelle nefriti a decorso rapido.

Caratteri anatomici e patogenesi. — Dopo quanto dicemmo delle nefriti in generale e delle antiche classificazioni anatomiche non dobbiamo aspettarci di trovare all'autopsia delle lesioni invariabili caratteristiche della nefrite subacuta e della nefrite cronica. Bartels, nella sua eccellente opera, descrive un rene aumentato di volume, di consistenza pastosa e di colore giallastro, caratteri proprii più della degenerazione amiloide che delle nefriti subacute e croniche, e che ora è difficile utilizzare per lo studio di queste forme di infiammazione renale.

Fig. 8. — Particolari delle lesioni capsulari nelle nefriti subacute con predominio delle lesioni glomerulari (Cornil e Brault).

B, Capsula di Bowmann inspessita i cui foglietti sdoppiati si mescolano colle fibrille del connettivo vicino.

C, Capillare.

m, *m*, Ammassi di cellule proliferate formanti un grande numero di strati fra la capsula ed il glomerulo.

Uno dei tipi più puri della nefrite subacuta è la nefrite scarlatinosa che nelle sue forme prolungate affetta la disposizione della glomerulonefrite. Si distinsero parecchie varietà macroscopiche di tale nefrite. Leichtenstern descrive un tipo di iperemia diffusa, un tipo anemico, ed un tipo emorragico che, per alcuni caratteri, si avvicina al grosso rene molle emorragico di Friedländer. Le varietà iperemiche ed emorragiche si riscontrano nelle nefriti a decorso acutissimo. Per poco che la nefrite duri, il rene, all'autopsia, si trova quasi sempre voluminoso, bianco grigiastro od affatto bianco, qualche volta un po' giallastro, con capsula facilmente svolgibile. Attraverso alla capsula si scorgono delle piccole macchie opache, talvolta oscure, tal'altra giallastre con arborizzazioni vascolari e punti ecchimotici. Tale disposizione si trova al taglio del rene con questa leggera differenza che le macchie appaiono allungate o sinuose invece di essere rotonde. Esse corrispondono alla sezione dei canalicoli contorti il cui rivestimento epiteliale è completamente modificato e la cavità riempita da varii prodotti.

In sezioni perpendicolari alla direzione dei raggi midollari troviamo la topografia generale dei lobuli renali colle irradiazioni al centro ed i glomeruli alla periferia. Ma ciò che maggiormente attira l'attenzione è la dimensione insolita e l'aspetto rifrangente dei glomeruli che sono raddoppiati o triplicati di volume. Colberg fu uno dei primi che, dopo Bartels, notarono quest'ipertrofia così notevole dell'apparato glomerulare. La capsula del Bowmann è inspessita, come raddoppiata; dalla sua parte esterna partono sottili tratti che si continuano con fasci fibrosi disseminati nel labirinto. Fra la parte interna della capsula ed il glomerulo si osservano delle cellule disposte in più strati provenienti

dalla proliferazione degli elementi cellulari di rivestimento della capsula di Bowmann. Fra le due pagine di questa si trovano gli stessi elementi. Da parte del glomerulo, lo strato perivascolare ha emesso dei prolungamenti che si mettono in contatto con quelli della capsula, e ben presto la cavità glomerulare viene riempita da ammassi cellulari sempre facili a distinguersi dal glomerulo stesso. A livello di questo, le anse sono in parte obliterate ed i capillari molto meno permeabili al sangue. In alcuni glomeruli si trovano scarsi i nuclei.

Nello stesso tempo che queste lesioni vanno sviluppandosi, i canalicoli contorti si dilatano e si riempiono di prodotti di essudazione e di detriti cellulari con qualche globulo bianco. Le cellule di rivestimento sono degenerate, altre contengono del grasso, qualcuna è quasi normale.

Le arterie afferenti ed efferenti, nella loro porzione prossima ai glomeruli alterati, sono spesso in preda ad un'infiammazione che le ha ostrutte parzialmente. Su queste arteriole poggiano tratti di tessuto connettivo che vanno da un glomerulo all'altro e collegano fra loro le placche fibrose disseminate nel labirinto e le benderelle connettive sviluppatesi attorno alle capsule di Bowmann.

I tubuli retti ed i collettori sono relativamente sani. Molti di essi contengono cilindri opachi, cerei, che si colorano intensamente coi principali reattivi. Secondo la durata della nefrite ed i casi che si esaminano, i tubuli contorti contengono essudati più o meno densi e compatti. Nella loro cavità si possono riscontrare tutte le varietà di cilindri in via di formazione; qualche volta vi si trova soltanto un tenue reticolo il quale racchiude detriti cellulari, elementi sanguigni o grosse cellule linfatiche infiltrate di grasso, che rassomigliano ai corpuscoli di Gluge.

Fig. 9. — Particolari delle lesioni del glomerulo nelle nefriti subacute con predominio delle lesioni glomerulari.

La figura rappresenta la sezione trasversa di tre o quattro anse voluminose ed obliterate *a*, *a*, *a*.

Il doppio contorno delle anse è ancora molto netto, ma esse non sono più permeabili. La cavità dei capillari è riempita da una sostanza granulosa fibroide che si colora in rosa col carmino; cellule abbastanza numerose con protoplasma ben visibile sono sparse in queste masse.

c, *c*, *c*, Cellule della membrana perivascolare accollate alla parete dei vasi, riconoscibili pella loro forma particolare e pella loro rifrangenza.

È abbastanza difficile poter dire con esattezza in quale ordine le lesioni sono andate succedendosi; è però sicuro che quelle dei glomeruli diventano, ad un dato momento, più gravi delle altre. Con ciò si spiegano la diminuzione progressiva delle urine e l'anuria pressochè assoluta che venne notata in alcuni casi. Quasi sempre tutti questi fatti si accompagnano ad idrope.

Se l'ammalato muore mentre le lesioni glomerulari sono in piena attività, le alterazioni dei canalicoli sono abbastanza gravi da dover essere ricordate. In tal modo si trovano costituite le due condizioni più favorevoli al manifestarsi dei fenomeni uremici, da un lato la soppressione della parte acquosa dell'urina, dall'altro la ritenzione delle sostanze escrementizie e dei veleni ritenuti nel sangue.

La nefrite glomerulare in tutte le malattie, nelle quali venne osservata, ha sempre avuto un decorso clinico rapido, quale potevamo constatare nella scarlatina, nella nefrite *a frigore*, nella sifilide. Sotto una forma alquanto diversa

Kelsch e Kiener la descrissero nella malaria e nell'alcoolismo cronico, ed è noto che Klebs, Langhans e la maggior parte degli autori tedeschi la riscontrarono nelle stesse affezioni.
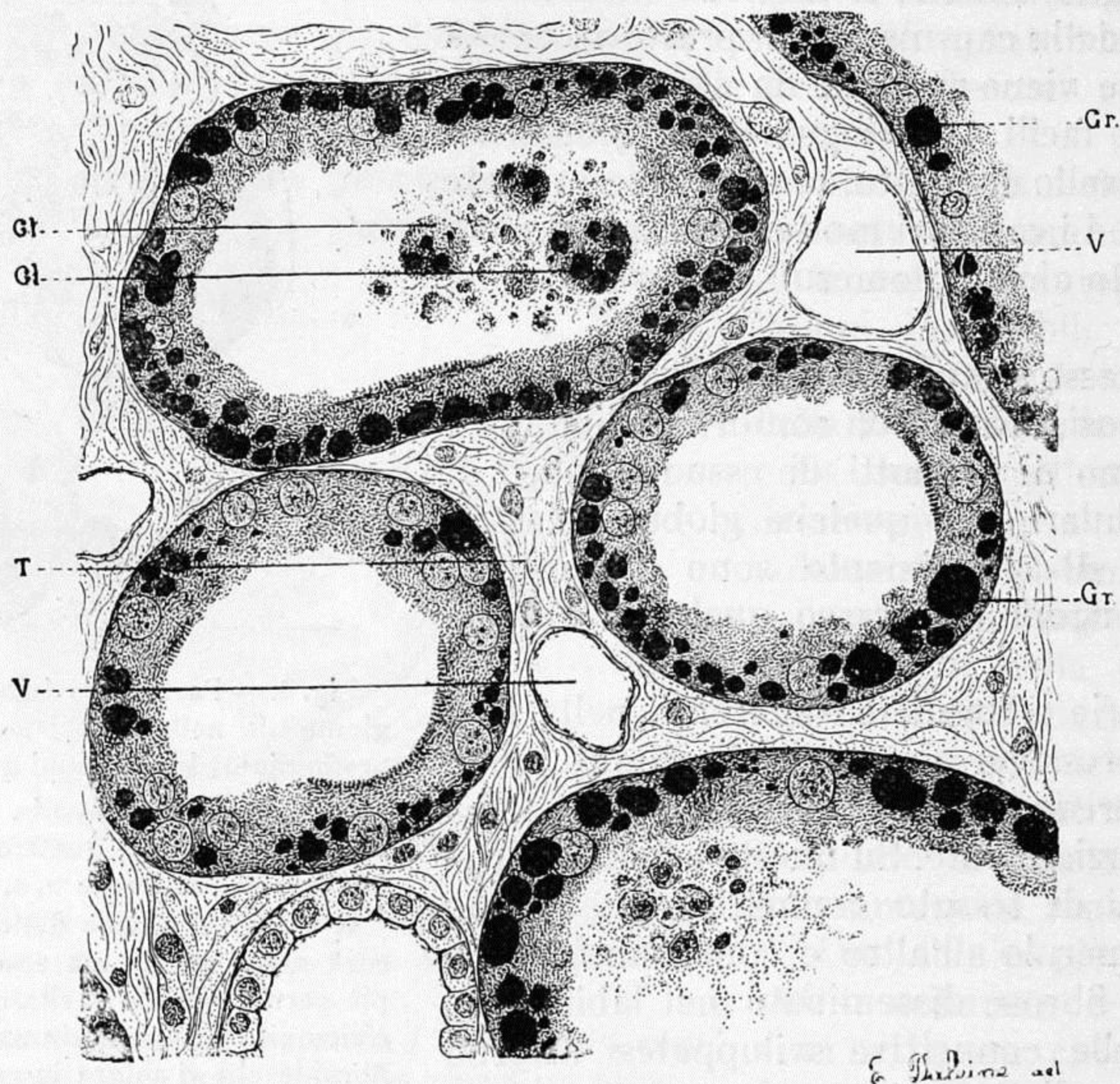
Fig. 10. — Nefrite subacuta. Lesione delle cellule dei canalicoli contorti.

Tutti i canalicoli sono dilatati; non si vedono più cellule distinte, ma una massa protoplasmatica nella quale i nuclei sono irregolarmente distribuiti. Il margine libero del rivestimento epiteliale presenta qua e là un aspetto striato.

Le cellule sono infiltrate da goccioline di grasso di varia grandezza; alcune delle quali G*r*, G*r* sono molto grosse. La cavità dei canalicoli contiene delle cellule linfatiche cariche di grasso C*l*, C*l*, delle cellule linfatiche normali, dei resti di protoplasma, dell'essudato reticolare.

In sezioni spesse, quasi tutti i canalicoli sembrano ostrutti da queste varie sostanze. Vi si possono trovare dei globuli bianchi in grande numero, sangue in natura, fibrina concreta.

Queste lesioni non affettano tutto il rene, sono circoscritte ed appartengono a tutte le forme di nefrite subacuta, compresevi le glomerulo-nefriti.

V, V, Capillari intertubulari.

Il tessuto connettivo è leggermente ipertrofico.

Accanto a queste lesioni così predominanti in corrispondenza dei glomeruli, troviamo dei tipi anatomici più rari, ma egualmente rapidi nel loro decorso. Tale è il caso di Cornil, nel quale quasi tutte le cellule presentavano lo stato di vacuolizzazione, mentre i glomeruli erano relativamente poco alterati. Quando la nefrite si diffonde a tutta la ghiandola, le alterazioni degli epitelii si fanno più gravi ed aumenta il deposito di grasso nel loro interno. Queste modificazioni degli epitelii dipendono molto più da degenerazione circoscritta delle cellule dei tubuli contorti che dal progressivo restringimento dei vasi.

Vi hanno finalmente altre nefriti nelle quali i glomeruli non sono tutti colpiti allo stesso grado, alcuni sembrano affatto normali, mentre altri presentano già lesioni manifeste, alcuni pochi sono sclerosati. I reni sono *voluminosi*, bianco-giallastri o bianco-grigiastri, qualche volta cosparsi di *granulazioni;*

possono pure essere leggermente diminuiti di volume od anche in via d'*atrofia* con colorazione grigio-rosea. Queste varietà appartengono: la prima alla nefrite *a frigore;* la seconda alla stessa malattia ed alla scarlatina, la terza più spesso alla nefrite malarica, come osservarono Bartels, Kelsch e Kiener, e forse anche ad altre malattie l'influenza delle quali è ancor poco conosciuta.
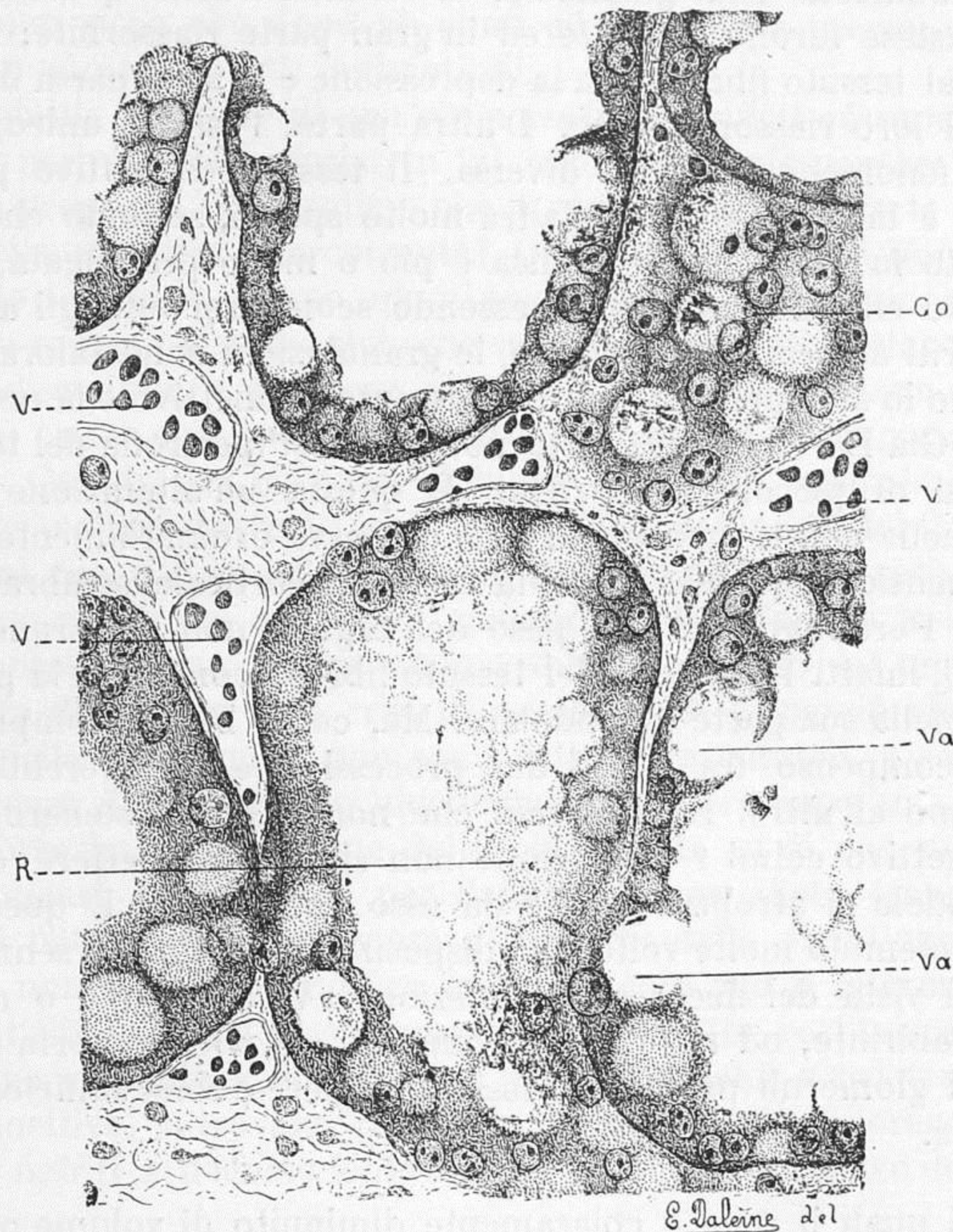
Fig. 11. — Nefrite subacuta. Stato di vacuolizzazione delle cellule dei canalicoli contorti.

I limiti delle cellule non sono più visibili, tutti gli elementi sono confusi in una massa protoplasmatica con vacuoli V*a*, V*a*, donde escono masse mucose che contribuiscono a formare nel centro dei canalicoli degli ammassi con disposizione reticolata R.

C*o* rappresenta una sezione di canalicolo contorto parallela alla parete non lungi da un' estremità. Vi si vedono i rapporti dei nuclei coi vacuoli.

V, V, V, vasi capillari intertubulari contenenti globuli sanguigni fissati con l'acido osmico.

Il tessuto connettivo è inspessito, le cellule epiteliali non contengono grasso.

Le granulazioni che non bisogna confondere colle macchie non hanno dimensioni regolari, le une sono grandi, altre appena discernibili colla lente. Qualche volta sono circondate da una zona, il cui colore spicca su quello della granulazione, e la periferia appare più rossa quando contiene vasi dilatati. Le granulazioni, alle quali Kelsch e Kiener attribuirono un significato affatto speciale, sembrano semplicemente costituite da canalicoli che hanno conservato il loro diametro normale o che sono dilatati, mentre le parti periferiche sono collabite, i canalicoli vi si riscontrano rari, molto piccoli e perduti in mezzo al tessuto connettivo. Tutti gli autori sono concordi nel ritenere che questo connettivo stringa le granulazioni nel retrarsi e le snoccioli per così

dire all'esterno. Questo fenomeno della retrazione del tessuto fibroso che pel passato avevamo accettato, ora ci sembra almeno problematico. Si può, a dire il vero, constatare nelle nefriti croniche, come nella cirrosi del fegato, che le granulazioni sembrano spesso cedevoli, elastiche e per nulla compresse. Pare che la granulazione debba essere considerata come una parte sana o leggermente modificata della ghiandola, in vicinanza della quale delle porzioni abbastanza estese furono distrutte ed in gran parte riassorbite; donde non la retrazione del tessuto fibroso ma la depressione e la scomparsa di queste parti in seguito al loro riassorbimento. D'altra parte, l'esito è unico, ma la spiegazione del fenomeno è affatto diversa. Il tessuto connettivo prossimo alle granulazioni è talvolta sottile, tal'altra molto spesso, secondo che l'irritazione che ha subìto fu più o meno intensa e più o meno prolungata, è talvolta il solo elemento che sussista ancora, essendo scomparsi tutti gli altri.

Nelle nefriti a decorso prolungato, le granulazioni sono talora appena visibili, malgrado lo sviluppo esagerato del tessuto connettivo e la notevole atrofia dell'organo. Già Bartels aveva fatto notare quest'ipertrofia del tessuto fibroso fuori dei casi di piccolo rene rosso. È questa un'alterazione frequente a riscontrarsi nelle nefriti subacute, il rene conserva ordinariamente la sua forma e le sue dimensioni, qualche volta la sostanza corticale sembra leggermente assottigliata. Però il volume ed il peso dell'organo non sembrano aver subìto modificazioni, infatti l'aumento del tessuto fibroso compensa la perdita subìta dall'organo nella sua parte ghiandolare. Ma, come ben si comprende, non si ha un vero compenso fra questi due processi che decorrerebbero in senso contrario l'uno all'altro. Ed è perciò che non si può sostenere l'idea che il tessuto connettivo colmi i vuoti come non si può ammettere o dimostrare che la ghiandola si atrofizzi perchè da esso compressa. È questa adunque, come già ripetemmo molte volte, una disposizione anatomica senza importanza dal punto di vista del decorso dell'affezione. Vi abbia più o meno tessuto fibroso nel labirinto, od attorno ai glomeruli, ciò poco importa se i canalicoli contorti ed i glomeruli presentano lesioni leggiere e sono sufficienti alla secrezione urinaria.

I casi nei quali il rene è chiaramente diminuito di volume non appartengono indifferentemente alle nefriti la cui precedente descrizione dà un'idea generale di esse. Si è già compreso che quasi sempre la nefrite scarlatinosa e quella *a frigore* finiscono con reni di volume superiore alla norma, e che, essendo la durata della nefrite la condizione più importante pella produzione dell'atrofia renale, si è più specialmente nelle malattie prolungate e ricorrenti che si riscontrerà il rene con tali caratteri. L'opinione al riguardo di Bartels, di Kelsch e Kiener deve ritenersi conforme al vero. Questi autori pubblicarono molti casi di nefrite malarica, nei quali si constatò all'autopsia una diminuzione di volume del rene con o senza ipertrofia del cuore. Abbiamo così l'esempio di una malattia, la cui azione non è continua, ma procede per attacchi talvolta violenti in seguito ai quali una parte dell'organo scompare o si retrae. La stessa ipotesi si potrebbe ammettere *a priori* per la sifilide e per la tubercolosi, ma ciò non è dimostrato almeno per quest'ultima. Ad ogni modo non si può mai accettare senza obbiezioni che una malattia possa finire il suo lavoro di distruzione sul rene, se non rinnova i suoi attacchi. L'azione continua e ripetuta della tubercolosi, della sifilide, della malaria può essere ammessa ragionevolmente, giacchè queste malattie sempre continue in atto, decorrono insidiosamente ed a quando a quando si esacerbano.

Ma la continuità d'azione della scarlatina, dell'influenza, della febbre tifoidea, della pneumonite può appena essere concepita. Tutte queste affezioni sono passeggere e le loro complicazioni renali generalmente scompaiono senza lasciar traccia. Dobbiamo tuttavia ammettere che in seguito ad una scarlatina grave o ad un attacco violento di nefrite *a frigore*, le infiammazioni del rene che ne risultano lasciano un organo indebolito o profondamente alterato. Spesso la guarigione non si ha che dopo un anno od un anno e mezzo, come lo dimostra un certo numero di fatti indiscutibili.

Ogni malattia ulteriore di una certa gravità si rifletterà sopra simili organi e farà ricomparire l'albuminuria. In tal caso, dobbiamo pensare che la nefrite scarlatinosa pregressa si risveglia o che il rene distrutto in parte risente troppo gli effetti della malattia intercorrente? Quest'ultima ipotesi non pare dubbia. Clinicamente troviamo spesso quest'associazione o successione di parecchie malattie. La minor resistenza del rene soggetto a parecchi attacchi pregressi di nefrite è indiscutibile, e si è per ciò che a nostro avviso non si tiene troppo conto delle cause che possono intrattenere o far ricomparire una nefrite latente (*a*). Quindi, per ispiegare il lungo decorso e specialmente la ricomparsa di una nefrite dovremo invocare l'influenza funesta del freddo e di tutte le condizioni che alterano l'organismo, rendendolo meno resistente. Il rene è nelle stesse condizioni del cuore, quando su di un'antica lesione di orifizio viene ad innestarsi una nuova endocardite o quando la minima affezione intercorrente determina una crisi di asistolia. Si è perciò che l'alcoolismo, [i disturbi della digestione], non sono fattori trascurabili, e se vi ha dubbio circa l'influenza delle bevande alcooliche nel determinare una nefrite primitiva, esse forse hanno un'azione delle più funeste su di una nefrite in corso; [lo stesso dicasi, in tali casi, per l'abuso di una dieta troppo riccamente azotata, dei patemi d'animo, causa di disturbi della digestione, ecc. (S.)].

Quando una malattia modifica in modo continuo o intermittente il filtro renale per l'eliminazione di sostanze il cui contatto costituisce una causa di irritazione permanente e di distrofia per gli epitelii, e nel tempo stesso pel tessuto connettivo, si trovano riunite le condizioni più favorevoli alla produzione delle nefriti a decorso lento e delle atrofie progressive del rene.

Diagnosi e prognosi. — Non sarà affatto difficile diagnosticare una nefrite in corso nella convalescenza di una scarlatina, nel periodo secondario della sifilide ed in tutte le circostanze, nelle quali può invocarsi l'azione vulnerante del freddo. I sintomi di quest'affezione si manifestano con o senza febbre, ma con una sindrome abbastanza chiara ed evidente. La comparsa dell'anasarca, la sua rapida diffusione, i dolori lombari, la presenza di quantità notevole di albumina nell'urina escludono l'ipotesi di un'altra malattia.

Ma se ci troviamo in presenza di un ammalato da qualche tempo affetto da edemi agli arti inferiori e da ascite, sarà lecito sospettare non solo una nefrite, ma anche una cirrosi del fegato od una cardiopatia organica. In mancanza di altre prove, l'esistenza di un'albuminuria basta per respingere l'idea di un'affezione del fegato, giacchè, salvo i casi abbastanza rari, nei quali un'epatite sifilitica si complica con degenerazione amiloide dei reni, l'albuminuria non fa mai parte del quadro clinico delle cirrosi. Riguardo alle cardiopatie, si hanno in esse urine scarse, rossastre, sedimentose, poco ricche di albumina; questi

(*a*) [Si leggerà a questo profitto la Memoria di P. Grocco, citata più sopra a pag. 189 del presente volume (S.)].

caratteri sono molto diversi dalle urine degli individui affetti dal morbo di Bright, le quali sono chiare, limpide, trasparenti con un riflesso biancastro, od oscure e fuligginose, con sangue, e non con sedimento salino che scompare col calore prima di arrivare al grado di coagulazione dell'albumina. L'albuminuria delle affezioni cardiache non è persistente e non appena l'energia del cuore si rialza, le urine aumentano di volume e l'albumina scompare. Basta ricordare soltanto la coesistenza possibile di una cardiopatia e di una nefrite per cause che l'anamnesi permette facilmente di chiarire.

Quando un ammalato accusa cefalee passeggere a tipo emicranico, stanchezza e addolentamento per i minimi sforzi, conviene sempre informarsi dello stato anteriore della loro salute. Nei precedenti personali si troveranno qualche volta delle malattie al presente considerate come capaci di determinare albuminuria; si potrà forse anche rilevare che tali individui furono soggetti una o parecchie volte ad anasarca, ricordando le osservazioni di nefrite prolungata di Bartels e Johnson. L'edema scompare per non più ricomparire, ma l'affezione renale persiste e l'atrofia si aggrava.

Bronchiti ripetute, fugaci o persistenti, complicate a congestione polmonare od a scarso versamento pleurico; accessi di dispnea simulanti l'asma debbono anch'essi attirare l'attenzione sull'apparato uropoietico. Un esame più attento farà rilevare l'incipiente ipertrofia del cuore ed il ritmo di galoppo; il dubbio sarà avvalorato da sintomi di minore importanza come crampi, formicolio agli arti, senso di dito morto, emicranie sintomatiche, e, finalmente, si avrà la conferma dalla presenza di albumina nell'urina.

Talvolta è molto difficile decidere se ci troviamo in presenza di una nefrite con complicazioni polmonari o di una tubercolosi con degenerazione amiloide. Ci torremo d'imbarazzo coll'esame accurato dei sintomi polmonari piuttosto che coi caratteri differenziali delle urine. La persistenza dei sintomi fisici in uno stesso punto del torace, il loro aggravarsi sullo stesso luogo, l'aspetto e la natura dell'escreato, l'importanza dei fenomeni generali (febbre irregolare, dimagramento, sudori notturni) verranno in aiuto al medico nei casi più difficili.

Le *nefriti subacute*, qualunque sia la loro gravità, non hanno *prognosi* grave se non quando compaiono i sintomi uremici. Benchè il pericolo possa ad un certo momento dipendere dalla localizzazione dell'idrope e dalla gravità dei fenomeni polmonari come da un'insufficienza funzionale del cuore, generalmente esso è in ragione diretta della violenza delle manifestazioni cerebrali. A questo proposito, l'uremia comatosa è di prognosi più grave della convulsiva, giacchè, se in quest'ultima la morte può avvenire in pieno attacco, d'altra parte le crisi eclamptiche possono non ritornare e scomparire altrettanto rapidamente di quanto sono comparse, il salasso riesce sempre efficace ed il pericolo così minacciante è ormai scongiurato. Più difficile a vincersi è il coma, anche quando sopravviene improvvisamente, ed è senza dubbio dovuto ad un'intossicazione più grave.

Nelle nefriti lente e prolungate si ha meno ragione di paventare l'uremia cerebrale, converrà specialmente temere la fatica del cuore quasi sempre aumentata dall'insorgenza di complicazioni polmonari. Quando compaiono i vomiti e la diarrea, la curva dell'urea e la diminuzione della tossicità dell'urina indicano un aggravamento notevole da parte del rene; ma tutti questi sintomi inquietanti possono scomparire. La persistenza dell'idrope, pur dimostrando che l'equilibrio è rotto, non ha valore pronostico immediato; abbiamo già detto che i versamenti sono soggetti a frequenti oscillazioni e che potevano

riassorbirsi mentre il cuore si ipertrofizzava. Nelle nefriti subacute l'esistenza è spesso compromessa da qualcuna delle numerose complicazioni e malattie intercorrenti che colpiscono specialmente il polmone, le pleure, il pericardio e sulle quali abbiamo già a lungo insistito (1).

CAPITOLO X.

NEFRITI CRONICHE ED ATROFIE DEL RENE NEFRITI DA INTOSSICAZIONI CRONICHE

Non tutte le nefriti a decorso lento conducono ad un'atrofia notevole del rene. Lo studio delle nefriti subacute, la cui durata si prolunga, ci insegna che, per influenza di attacchi ripetuti, il rene diminuisce di volume, che la sostanza corticale almeno diventa più consistente ed il tessuto fibroso vi è più abbondante. Nelle nefriti francamente croniche il decorso intero dura sempre parecchi anni, e l'atrofia può arrivare ad un grado tale che la capsula giunge quasi a contatto colla base delle piramidi. La regione dei glomeruli e dei canalicoli contorti scompare come se fosse stata totalmente assorbita. Non si può, in quest' affezione, dare la prova di un processo continuo che distrugge l'organo senza tregua; per contro, è dimostrato che certe intossicazioni, specialmente la saturnina, procedono per attacchi, separati l'uno dall'altro da brevi remissioni.

Queste modificazioni si producono spesso anche in modo insensibile e non rilevabile coi nostri mezzi d'investigazione. Il periodo latente della malattia è in questi casi indeterminabile sino al momento in cui scoppiano gli accidenti uremici. Questi caratteri differenziali ci autorizzano a fare una descrizione a parte di certe atrofie renali, la cui storia del resto appartiene a quella delle nefriti croniche. Adottiamo quindi questa divisione tanto per non allungare un'esposizione già lunga per se stessa, quanto per mettere in rilievo queste differenze nel decorso e nell'evoluzione della malattia.

Anatomia patologica. — La sintomatologia delle atrofie renali è al presente molto bene conosciuta e descritta in numerose opere classiche. La mancanza o le piccole quantità di albumina nelle urine e l' ipertrofia del cuore sono i caratteri più spiccati. Sappiamo che si levarono discussioni specialmente riguardo alle forme anatomiche ed all'evoluzione probabile delle lesioni. Siccome questo soggetto è ancora di piena attualità, è meglio cominciare lo studio di queste atrofie dalla descrizione delle forme anatomiche, e dalla distribuzione delle lesioni microscopiche. Da quest' esposizione forse ci potremo fare un'idea precisa della loro patogenesi e del significato che conviene loro attribuire.

Praticando delle autopsie, spesso si trovano dei reni sensibilmente diminuiti di volume, di un peso medio dagli 80 ai 100 grammi, sovente anche di un peso minore, qualche volta maggiore, di color rosso scuro che diventa alquanto più chiaro quando vengano lavati sotto un forte getto di acqua.

(1) Pella cura, V. il cap. XI.

Il colore varia in limiti molto estesi; difatti, se ne hanno di quelli di un colore uniforme grigio-rossastro, grigio-pallido o leggermente giallastro. Questa varietà di tinte dipende dallo stato delle cellule e dalla quantità dei vasi che rimangono nella ghiandola. Non è raro riscontrare dei reni atrofici, la superficie dei quali è di un colore rosso intenso. Colla lente si vede che le macchie rosse corrispondono ad ecchimosi sotto-capsulari, ed a veri punti emorragici. Questi particolari non sono proprii del piccolo rene granuloso; la loro comparsa viene spiegata dall'intervento di cause accidentali o di un attacco congestizio, come se ne osservano negli ultimi periodi della malattia.

La capsula spesso poco modificata, qualche volta leggermente inspessita, lascia scorgere per trasparenza le irregolarità della superficie dell'organo. Il volume delle granulazioni raggiunge sovente quello di un piccolo granello di miglio; ma molte di esse sono più grandi. Tutte sono separate fra di loro da sottili striscie di tessuto connettivo grigio azzurrastro, che è posto alla base delle granulazioni, e lascia la loro sommità libera verso la capsula. La quale non fa che passare sulla loro sommità e non entra in contatto diretto colla sostanza renale che a livello dei solchi del tessuto connettivo. Perciò quando si scapsula il rene col metodo solito, si esportano colla capsula delle particelle di sostanza corticale che restano aderenti alla faccia profonda della capsula. Con questa manovra si determina qualche volta la rottura di cisti, la parete delle quali resta in parte accollata alla capsula. Dissociando queste piccole masse aderenti si riesce spesso coll'esame a fresco a mettere in rilievo lo stato della ghiandola e le varie fasi di trasformazione dei glomeruli, alcuni dei quali sono già ridotti ad ammassi fibrosi. Paragonando un rene coll'altro, si trova sovente una leggera differenza tra i due di volume e di peso, fatto questo del quale alcuni autori esagerarono l'importanza. Per lo più queste differenze di peso e di volume sono minime e non si è che eccezionalmente che si riscontra un vero contrasto nell'aspetto e nella consistenza dei due organi. Ciò non pertanto Bartels ne citò dei casi molto dimostrativi; uno specialmente, nel quale il rene modificato in tutta la sua massa aveva un'estremità di aspetto affatto normale.

La presenza di *cisti* alla superficie dei reni atrofici è abbastanza comune. Il loro volume, in generale molto piccolo, può acquistare proporzioni considerevoli. Spesso si osserva una quantità grande di piccole cisti della grossezza di un grano di semola o di sagù, tanto piccole che non ci si può render conto del loro volume e della loro trasparenza se non colla lente. Insieme a queste, specialmente all'estremità dell'organo, se ne troveranno di più voluminose, ed, eccezionalmente, due o tre grosse cisti uniloculari di dimensioni insolite, grosse come un mandarino, un arancio ed anche più. Queste cisti, in tali casi, si svolgono come veri tumori sovraggiunti. Altrettanto dicasi delle piccole produzioni sotto-corticali bene studiate in Francia da Sabourin, alle quali si impose il nome molto esatto di *adenomi*. La loro presenza, che può essere spiegata dalla nefrite cronica, non è però necessariamente sotto la dipendenza di un pregresso lavorìo infiammatorio. Diremo poi in qual modo si sviluppino queste produzioni epiteliali e quale sia la loro importanza (*a*).

In un grandissimo numero di casi i reni presentano i caratteri del piccolo rene rosso o del piccolo rene grigio granuloso, senza l'aggiunta delle produzioni ora ricordate. Sezionando il rene dalla sua superficie convessa all'ilo, secondo

---

(*a*) [Sarà utile consultare in proposito gli studi anatomici di Tizzoni e Pisenti (*Arch. per le Scienze mediche* di Bizzozero, vol. VI, 1882); Pisenti (*id.*, vol. VIII, 1884); Golgi (*id.*, vol. VI, e vol. VII, 1882-1884); Foà e Rattone, A. Petrone, E. Di Mattei (*id.*, vol. X, 1885), ecc. (S.)].

un piano parallelo alle sue due faccie anteriore e posteriore, colla semplice ispezione si constata una diminuzione notevole del suo parenchima. Il coltello penetra nel tessuto con difficoltà, ed, a seconda della resistenza che si prova al taglio, si può giudicare del grado di indurimento dell'organo. Quest'atrofia non è in tutti i punti egualmente avanzata. Ce ne possiamo assicurare vedendo che, a seconda delle regioni, lo spessore del labirinto varia da un millimetro e mezzo a due millimetri, mentre in altre arriva a parecchi millimetri.

Mentre la sostanza corticale è ridotta di spessore, compatta ed alla lente di aspetto molto irregolare, le piramidi sono poco alterate; generalmente diminuite di volume, pare che talvolta abbiano conservato la loro dimensione ed il loro aspetto abituali. Se il taglio passa precisamente per l'asse di una di esse, si vede che la striatura sottile, che le solcava dall'apice alla base, ha talora conservato una grande regolarità, il che indica chiaramente che i tubi collettori hanno preso una parte minima alla lesione. Virchow notò la presenza di piccole masse fibrose nella parte media delle piramidi isolate nella loro sostanza, come lo sarebbe un minuscolo fibro-mioma in pieno parenchima uterino. È questa una disposizione rara senza interesse pratico.

La capsula adiposa del rene è molto aumentata ed, in alcuni casi, può assumere proporzioni considerevoli. Il suo sviluppo è proporzionale al grado di atrofia. I bacinetti, spesso dilatati, sono talvolta inspessiti e collabiscono. Tale è il più spesso l'aspetto del rene atrofico. È eccezionale trovarlo ancor più piccolo. Il suo peso può scendere a 40, 35 grammi e rarissimamente a 15, 10 grammi. In questi casi è certo che l'atrofia sia conseguenza di una nefrite pregressa, oppure non dipende piuttosto da un'anomalia, da un vizio congenito o da un'atrofia da calcolosi risalente ai primi anni dell'infanzia?

Caratteri microscopici e patogenesi. — Questa descrizione sommaria dell'atrofia renale non è più nei suoi grandi tratti contestata da nessuno. Fino ad ora si tratta di osservazioni che ciascuno può controllare e la teoria non c'entra per nulla. Le divergenze cominciano quando si vogliano interpretare le lesioni che si constatano al microscopio, e si può dire che al presente queste differenze di opinioni sono più accentuate che pel passato. Così, avanti di esporre il meccanismo che presiede alla loro formazione, converrà cercare di darne un'idea esatta.

Prima di prendere in esame una sezione di rene in preda a nefrite cronica, sarà bene ricordare che le due forme principali di atrofia renale ammesse in questi ultimi anni, si riferiscono alla coesistenza o non coesistenza di lesioni croniche delle arterie che si rendono all'ilo e di quelle che occupano la sostanza limitante del rene in corrispondenza della vôlta. Uno dei tipi corrisponde alla nefrite di origine arteriosa di Lancereaux, l'altro alla cirrosi ghiandolare di Charcot. Il primo tipo si osserverebbe specialmente negli ateromatosi, il secondo negli individui con intossicazione saturnina. In quest'ultima varietà non si troverebbero mai lesioni arteriose, le quali esisterebbero invece sempre nella prima. Pel passato accettammo questa divisione (1), ed ora dobbiamo dire perchè l'abbiamo abbandonata (2). Prima di tutto non è esatto il dire che le arterie renali o le loro principali ramificazioni siano sempre lese nelle varietà di nefrite cronica dette nefriti arteriose; d'altra parte, se negli animali l'intossicazione saturnina sperimentale nelle mani di Charcot e Gom-

---

(1) Cornil e Brault, Études sur la path. du rein, 1884, p. 189 e seguenti.

(2) A. Brault, Étude sur l'inflammation, in *Arch. gén. de Méd.*, 1888.

bault non produsse lesioni arteriose, lo stesso non succede nell'uomo, nel quale di tali alterazioni furono rilevate in molti casi. Sono queste arteriti casuali o sotto la dipendenza del saturnismo? È questo il nodo della questione. Come possiamo noi negare che tale intossicazione determini delle lesioni arteriose, quando sappiamo che è capace di creare di sana pianta la diatesi ed il temperamento gottoso?

Sta il fatto che se si studia il rene su sezioni praticate secondo l'asse delle piramidi o perpendicolari a quest'asse in diversi piani, ecco quanto ordinariamente si osserva. Le lesioni, come già dimostrava la semplice ispezione macroscopica, sono quasi tutte localizzate al labirinto. Al di sotto della capsula ed in contatto immediato con essa esiste una zona nella quale le lesioni sono molto avanzate. In certi punti non si trova più traccia del lobulo renale; in mezzo a larghi strati di tessuto fibroso si vede un numero variabile di piccole sfere molto irregolarmente distribuite, che il carmino colora in rosa pallido. Sono le vestigia dei glomeruli: nessun elemento si trova nel loro interno. La capsula di Bowmann non ha più limiti distinti e tutto l'apparato glomerulare si confonde col tessuto connettivo circostante. In alcuni punti i glomeruli sono in contatto con piccole cisti microscopiche, o separati da queste da infiltrazioni di cellule linfatiche e da capillari dilatati. La capsula del rene è strettamente aderente alla parte più superficiale della sostanza corticale. I vasi comunicano ampiamente con quelli del labirinto, alcune parti del quale sono considerevolmente collabite. A misura che si esaminano i punti più vicini alle piramidi, le lesioni appaiono meno gravi. Però molti glomeruli fibrosi contengono cellule con nucleo distinto; altri, relativamente poco alterati, sono ancora permeabili al sangue. Si è a livello dei prolungamenti interpiramidali, delle colonne del Bertin che si osservano questi particolari, ma non è una disposizione costante. Conviene inoltre assicurarsi del grado di alterazione dei vasi. In una sezione longitudinale, parallela al sistema delle irradiazioni midollari, si può seguire il decorso delle arteriole sezionate longitudinalmente e si può giudicare del loro grado di restringimento. Se si prende in esame particolarmente il tronco dell'arteria afferente prossima al glomerulo, si vede che in quasi tutti i sistemi esaminati, vi ha sproporzione fra la lesione arteriosa e l'atrofia glomerulare. Il più sovente il glomerulo è completamente o quasi completamente atrofico, mentre l'arteria afferente è ancora pervia; qualche volta essa è molto ristretta nel suo punto di entrata nel glomerulo; in certi casi ha conservato per tutto il suo tragitto il suo lume normale. L'esame delle arteriole efferenti è più difficile, ma dà gli stessi risultati. In questi casi può occorrere di vedere anche una disposizione inversa, l'arteria afferente si presenta notevolmente ristretta, mentre il glomerulo rimane permeabile. Le stesse varietà nell'intensità delle lesioni si osservano nei grossi tronchi della sostanza intermediaria in corrispondenza della vôlta. Certamente non di regola, ma nemmeno eccezionalmente, si può trovare l'intima delle arterie senz'ombra d'alterazione; nella maggior parte dei casi osservati si potè constatare che le arterie della vôlta sono sede di un certo grado di endoarterite; ma, malgrado tutto ciò, i vasi sono ampiamente pervii.

In molti casi di estrema atrofia del rene abbiamo trovato le grosse arterie ancora beanti. Da questa breve rassegna delle lesioni vascolari nella nefrite interstiziale possiamo già concludere che le lesioni del glomerulo ed, in generale, quelle del rene non sembrano legate al grado di restringimento delle grosse arterie e di quelle di lume medio.

Che succede in questo frattempo della parte ghiandolare? Pel passato si credeva che i canalicoli contorti fossero più alterati delle parti situate a valle
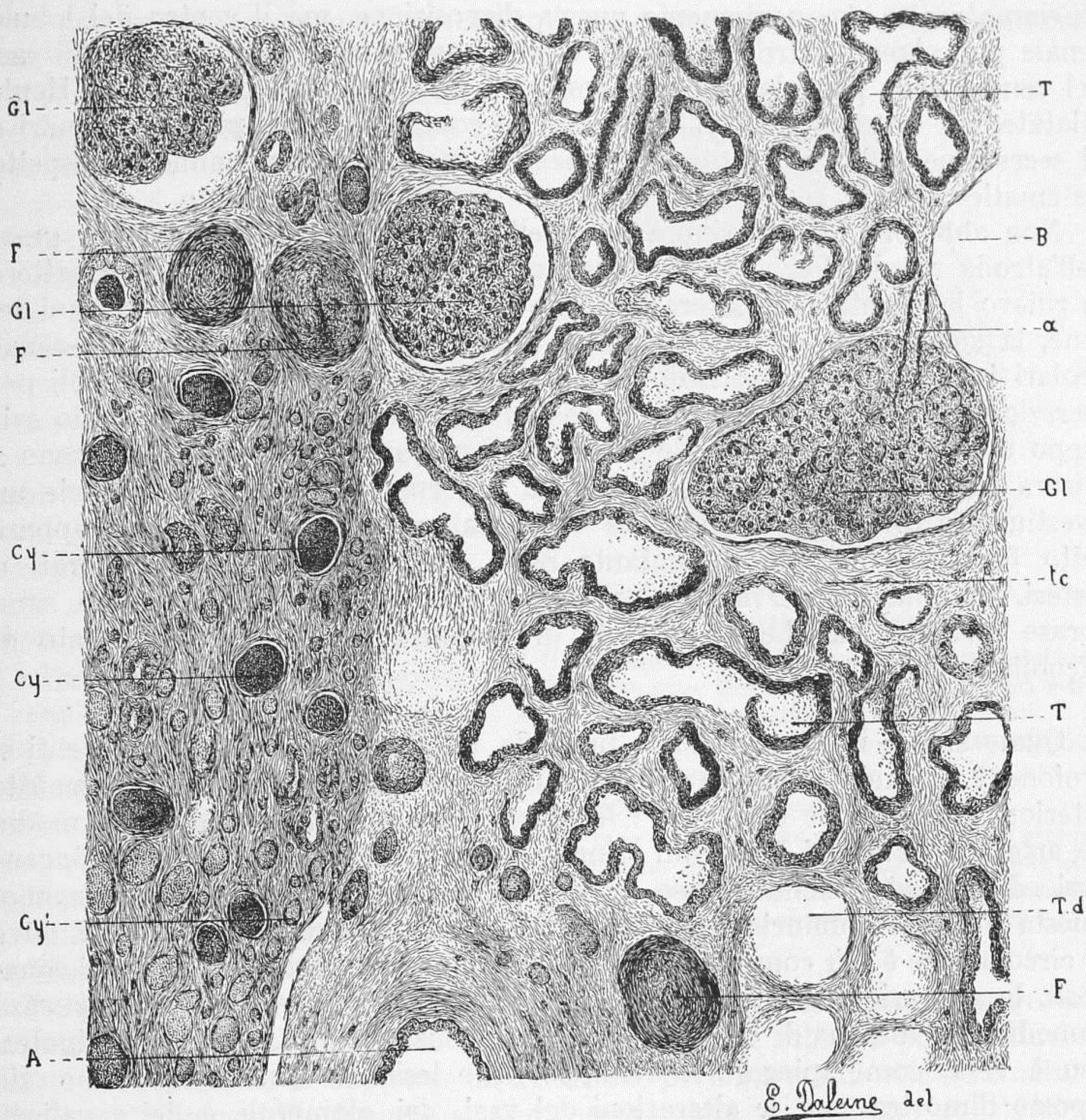
Fig. 12. — Nefrite cronica con grave atrofia del rene.

F, F, F, Glomeruli molto piccoli e convertiti in tessuto fibroso; G*l*, G*l*, G*l*, Glomeruli ancora permeabili con nuclei visibili. Nel glomerulo di destra penetra un'arteriola il cui lume è pervio, *a*.

A sinistra della figura i canalicoli sono collabiti e ristretti. Tutti contengono masse colloidi o cilindri C*y*, C*y*, qualche volta molto piccoli C*y'*.

A destra i tubuli contorti sono dilatati T, T, il loro epitelio è pressochè normale, in alcuni T*d* è staccato.

A, Arteriola abbastanza grossa della sostanza limitante, che offre un leggero grado di endoarterite.

B, Cavità glomerulare vuota.

Il tessuto connettivo *tc* è molto sviluppato a destra ed a sinistra attorno ai canalicoli, ai glomeruli ed ai vasi.

Questa figura tolta da un rene in preda ad antica nefrite cronica dimostra che in punti prossimi alla sostanza corticale, le alterazioni sono giunte a stadii molto diversi; il che indica che non sono della stessa età, nè subordinate le une alle altre.

Si noterà specialmente l'ineguaglianza delle lesioni glomerulari e vasali.

A sinistra della figura si aveva completa scomparsa della ghiandola.

e che in ciascuna piramide elementare la regione conservata proeminente alla superficie del rene, sotto forma di granulazione, fosse la parte centrale della

piramide ove i tubi collettori si riuniscono in fascio. Siccome i canalicoli contorti erano in gran parte collabiti, così la zona periferica del lobulo renale era in proporzione diminuita ed i glomeruli avvicinati gli uni agli altri. Difatti troviamo molto frequentemente questa disposizione, ma il centro del lobulo renale può essere distrutto, mentre resta conservata la periferia. In tali casi nel centro delle granulazioni troviamo non tubi collettori od anse di Henle dilatate, ma tutto un sistema di canalicoli contorti distesi, pieni di cilindri e di secrezione colloidea. Insomma, le lesioni in certi luoghi hanno un aspetto sistematico, ma in realtà sono distribuite molto irregolarmente.

Non abbiamo parlato sinora che delle alterazioni anatomiche più gravi dell'atrofia renale. Per fare una descrizione completa, bisognerebbe mettere in rilievo le varietà delle alterazioni che si osservano nelle diverse regioni del rene, la congestione di certi glomeruli, la produzione di emorragie intra-canalicolari in altre parti, l'ostruzione e l'enorme distensione dei canalicoli per secrezioni mucose o per blocchi di sostanza colloide, la formazione e lo sviluppo delle cisti. In queste, le cellule dapprima cubiche si appiattiscono a misura che la cavità della cisti ingrossa e formano alla loro superficie un rivestimento cellulare continuo. Se si stacca questa membrana, essa appare sotto forma di un lembo nuotante nella cavità. Nei canalicoli alterati o distesi, le cellule conservano i loro caratteri di cellule renali, oppure sono abrase all'apice, cariche di gocciole di grasso e qualchevolta in istato di vacuolizzazione.

Quale si è il meccanismo che presiede all'evoluzione di cambiamenti sì profondi? Secondo Lancereaux ed i suoi seguaci che ammettono una nefrite arteriosa o di origine arteriosa, i fenomeni debbono succedersi in tal modo. Le arterie renali ed i loro rami principali vanno progressivamente restringendosi ed all'obliterazione di esse segue una vera distrofia di tutto l'organo. Questa distrofia comincia nei punti più lontani della rete vascolare, là dove la circolazione è più compromessa. Le atrofie glomerulari, il collasso dei canalicoli, le alterazioni delle loro cellule di rivestimento, sarebbero conseguenza immediata o lontana di tali alterazioni vasali così notevoli. Ma se quest'ipotesi non è vera, come spiegare lo sviluppo delle lesioni? Quanto abbiamo già esposto dimostra che le alterazioni dei vasi, dei glomeruli e dei canalicoli sono indipendenti le une dalle altre; tutte sono effetto della stessa causa di distruzione. D'altra parte, l'obliterazione assoluta delle arterie è rara a riscontrarsi nel rene, e quando anche avvenga non produce sclerosi, ma infarti. Se l'arteria renale, i grossi rami che da essa si staccano, le arterie glomerulari presentassero sempre lesioni profonde ed antiche, si potrebbero ritenere le altre come effetto di queste; ma, come già dicemmo, i glomeruli sono spesso in preda a completa atrofia, mentre i vasi afferenti sono pressochè assolutamente normali. Inoltre, il semplice restringimento dei vasi non fu mai seguìto in alcun organo dalla comparsa di chiazze di sclerosi. Per conseguenza, le lesioni arteriose, glomerulari, intercanalicolari, avvengono in epoche diverse e sono prodotte dallo stesso agente, si sono succedute ed hanno decorso parallelamente, senza che fra di loro vi fosse la minima subordinazione.

Si propose anche il quesito di sapere in quanto tempo potevano svolgersi le alterazioni del piccolo rene granuloso. Si può rispondere che nella maggior parte dei casi le atrofie del rene hanno un decorso lento. E, dicendo ciò, ci fondiamo sui seguenti argomenti. Il tessuto connettivo, in qualunque punto lo si esamini, è denso, stipato, lamellare; solo in via eccezionale si trovano

degli ammassi di cellule linfatiche sotto-capsulari o fra i canalicoli, indicanti un processo più attivo. Esaminando attentamente i canalicoli si vedono o ridotti ad un lume appena percettibile, o dilatati e formanti per giustapposizione una specie di sistema lacunare, ma in nessuna parte si trovano le tracce di un'infiammazione recente. L'ipotesi che quindi si presenta subito alla mente è quella di una distruzione organica con iscomparsa progressiva degli elementi ghiandolari e sviluppo contemporaneo e lento di connettivo.

Si potrebbe anche credere che l'insieme delle lesioni rappresenta gli esiti di antiche infiammazioni giunte al periodo cicatriziale. Nulla generalmente ricorda nelle atrofie renali un simile processo. Difatti, il rene è qualche volta sede di infiammazioni abbastanza acute ben diverse dalle nefriti croniche con atrofia. In questi casi le infiltrazioni di cellule linfatiche sono numerose, il rene leggermente atrofico conserva piuttosto il suo volume normale, le granulazioni della sua superficie sono abbastanza irregolari. Queste nefriti decorrono abbastanza rapidamente ed hanno una patogenesi affatto diversa che permette di avvicinarle alle nefriti subacute.

B
m
C
V
E. Daleine

Fig. 13. — Metamorfosi microcistica dell'apparato glomerulare.

Il glomerulo B è respinto verso il suo picciuolo nella parte superiore della figura. I capillari sono ancora permeabili e contengono globuli rossi.

C, Capsula del Bowmann inspessita; V, Capillari del connettivo circostante.

m, Sostanza colloide molto compatta.

Nel rene rappresentato nella fig. 12, molti glomeruli offrivano questa metamorfosi; è probabile che la maggior parte di essi non fossero completamente separati dal tubulo contorto corrispondente.

Non può nemmeno ammettersi l'ipotesi di una lesione che decorra progressivamente fin dal primo momento in cui il rene avrebbe subìto il primo attacco. Quest'ipotesi, difatti, fa supporre un'irritazione permanente di origine e natura difficilmente spiegabili. Insomma, per comprendere lo sviluppo delle nefriti croniche con esito in atrofia, non si può emettere l'ipotesi di un'infiammazione progressiva. Per contro, abbiamo tutte le ragioni per credere che tali lesioni non si possano spiegare che col ripetersi di processi infiammatorii che colpiscono le diverse parti dell'organo l'una dopo l'altra. L'ipotesi più razionale è che l'agente distruttivo proceda con attacchi di frequente ripetuti, distruggendo a poco a poco la ghiandola e permettendo per conseguenza una vita molto lunga. Difatti, la clinica ci dimostra che i disturbi gravi non si manifestano che quando si è avverata la soppressione quasi completa dell'emuntorio renale e che i reni, anche molto ammalati, sono sempre più che sufficienti per l'eliminazione quotidiana delle sostanze di rifiuto.

Quest'ipotesi non ci pare priva di fondamento. Fra le cause note della nefrite cronica con notevole atrofia conviene ricordare prima di tutte l'intossicazione saturnina. L'osservazione dimostra che, negli individui affetti da saturnismo, la nefrite non comparisce che dopo parecchi anni, che in questi si osservano di rado dei processi renali acuti e che il piombo, per determinare alterazioni di una certa gravità deve attraversare il rene od accumularvisi per lungo tempo. Ciascun giorno, una piccola quantità di veleno aggredisce ora

un punto ora un altro, i vasi, gli epitelii, i glomeruli, e ciascuna di queste parti reagisce a modo suo.

L'infiammazione dei capillari e la loro successiva obliterazione sono conseguenza di questi attacchi; la diminuzione della vitalità degli epitelii, la loro
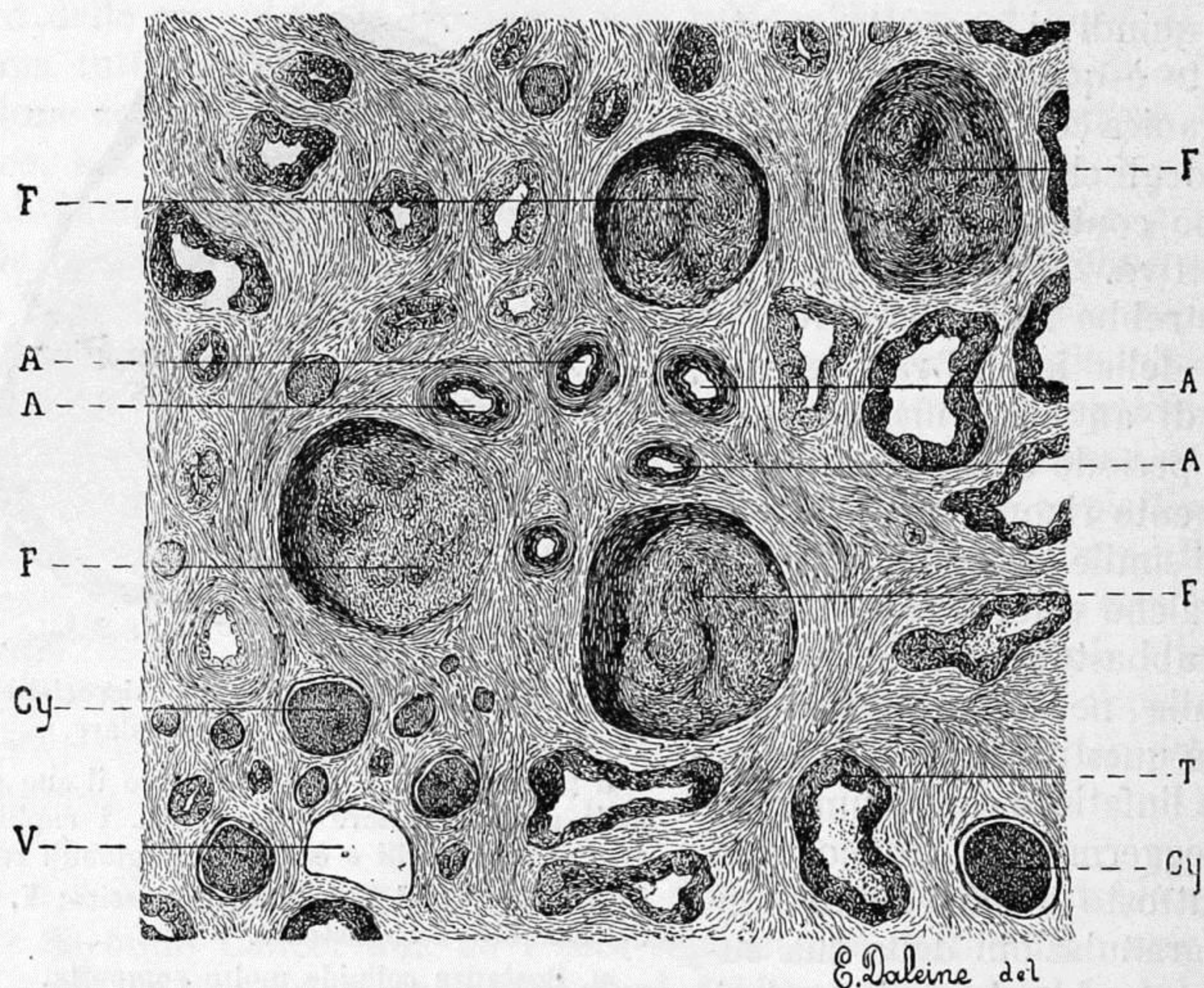
Fig. 14. — Nefrite cronica con gravissima atrofia del rene (stesso caso della fig. 12).

F, F, F, F. Quattro glomeruli fibrosi completamente atrofici.

A, A, A, A, Arteriole giusta-glomerulari, la cui membrana interna è intatta ed il lume normale. Fra i due glomeruli situati inferiormente si vede un'altra arteria normale.

T, Canalicolo contorto normale o poco alterato; V, Vena; C*y*, Cilindri endocanalicolari.

I glomeruli, le arteriole, i canalicoli, alcuni dei quali sono ridotti a piccolissime dimensioni, sono circondati da un connettivo spesso e denso. Malgrado ciò, le arteriole sono normali.

lenta disintegrazione, il loro insensibile riassorbimento, accompagnano lo sviluppo dell'endoarterite e la formazione di isole di sclerosi nel connettivo intercanalicolare. I canalicoli, per gli attacchi successivi d'infiammazione prodotti dall'eliminazione del piombo, possono rompersi e separarsi in più frammenti. Però è impossibile, dall'esame delle sezioni, dire se un gruppo di tubi, a qualunque grado di lesione esso sia giunto, appartiene ad un sistema glomerulare piuttosto che ad un altro. Questa ricerca è molto difficile, anche quando i reni sono normali e non può praticarsi con risultato in tutti i casi nei quali le lesioni sono avanzate.

Lo studio accurato delle lesioni proprie alla nefrite cronica ci conduce quindi a supporre che la genesi di esse può comprendersi con una serie di infiammazioni circoscritte, e, fra le intossicazioni croniche al presente meglio conosciute, ne abbiamo descritto un tipo che si adatta esattamente a questo modo di vedere. È probabile che nell'eziologia delle atrofie del rene si porrà, accanto al saturnismo, una serie di intossicazioni e di discrasie, l'azione nociva delle quali frequentemente ripetuta sarà di natura tale da assicurarne lo sviluppo. Si ammette che la gotta appartenga a questa categoria: dopo i lavori inglesi, il termine di rene gottoso (gouty kidney) è restato sinonimo di nefrite

interstiziale e di piccolo rene contratto. Per contro, non sappiamo nulla di preciso circa l'influenza dell'alcool nè su quella della maggior parte delle altre sostanze tossiche.

La teoria che proponiamo si allontana sensibilmente da quelle che vennero enunciate sino ad ora. Non soltanto ci sembrano inesatte le espressioni di nefrite arteriosa e di nefrite glandolare, ma siamo d'avviso che anche quella di nefrite interstiziale debba essere definitivamente bandita come capace di dar luogo ad un malinteso che dura da molto tempo. Se è vero che le lesioni del connettivo e quelle degli elementi ghiandolari dipendono dalla medesima causa e si sviluppano contemporaneamente, non si potrebbero però subordinare le une alle altre senza forzare il ragionamento. Certamente non abbiamo nessuna prova che dimostri come l'ipertrofia del connettivo si faccia a spese della ghiandola, ed è anche dubbio se il tessuto fibroso comprima e distrugga, coartandosi, i canalicoli ghiandolari; difatti, tale supposta retrazione è problematica. Per contro, converrà ritenere che nel rene, come in ogni altro organo, le infiammazioni violente, i processi suppurativi fanno scomparire, nei punti ove si sviluppano, il connettivo, i vasi, gli epitelii; un'irritazione meno intensa suscita al contrario una reazione da parte del tessuto fibroso che prolifera e s'inspessisce, mentre le parti fragili dell'organo, gli epitelii dei canalicoli ghiandolari, vengono eliminate; e, finalmente, un'irritazione lenta determina l'usura degli epitelii i quali vanno insensibilmente scomparendo, per frammentazione, mentre il connettivo si sviluppa e s'indurisce. A quest'ultima forma d'infiammazione non deve conservarsi, nel rene, il nome di nefrite interstiziale. L'insieme delle lesioni studiate precedentemente può passare sotto il nome di *nefrite cronica con atrofia.* Questa espressione non si presta ad equivoci, giacchè non include l'idea che i varii stati, pei quali passa la ghiandola, siano subordinati alle lesioni connettivali. L'antica espressione di nefrite interstiziale invece legittima una tale interpretazione. L'idea di un processo limitato al connettivo per darsi ragione dell'atrofia di un organo non è esatta, giacchè, quasi sempre, se l'infiammazione resta predominante nel connettivo senza colpire contemporaneamente e nello stesso grado la parte ghiandolare, l'organo, non solo non diminuisce, ma aumenta di volume. Ne troviamo esempi molteplici nella patologia del fegato ed in molte infiammazioni di origine parassitaria a decorso cronico.

D'altra parte, l'esame istologico dimostra che il più piccolo adenoma e la più piccola cisti si sviluppano senza difficoltà, malgrado la resistenza e la tendenza continua a retrarsi che si attribuisce al tessuto di sostegno. Non vi ha ghiandola, per quanto elevata sia la sua organizzazione, ove non si possano constatare tali fatti.

La condizione più importante perchè avvenga l'atrofia del rene, si è che la sostanza irritante o tossica non si depositi nel rene in quantità troppo grande, a meno che non sia dotata di potere irritante leggero. Questo concetto patogenetico può servire a spiegare le lesioni vascolari quando sono associate alla nefrite cronica. La stessa causa d'irritazione lenta che agisce sulle arterie di qualunque grossezza, ed anche sull'aorta, determinerà delle lesioni d'arterite cronica e di ateroma. L'insieme anatomico così conosciuto delle *alterazioni diffuse a tutti i vasi* non è adunque per nulla smentito dalle considerazioni precedenti, ma ci pare debba essere interpretato in modo diverso. A noi sembra più logico considerare l'arterite cronica e la nefrite lenta come due coeffetti dell'intossicazione saturnina, della discrasia gottosa e di tutte le cause

analoghe, invece di subordinare le lesioni del rene all'arterite diffusa. D'altra parte si esagerò molto l' importanza delle lesioni arteriose nei loro rapporti col rene granuloso. Alle osservazioni abbastanza numerose, nelle quali tali lesioni sono sviluppate, se ne possono opporre altrettante nelle quali il sistema vascolare presenta leggierissime alterazioni circoscritte, talora in qualche arteria periferica, in quelle del cervello ad esempio in particolar modo, tale altra sui grossi tronchi come l'aorta.

Insomma, le nefriti croniche con atrofia sono *nefriti per eliminazione lenta* di veleni o di sostanze tossiche di modica azione infiammatoria. Per averne la dimostrazione completa, converrebbe poter riprodurre sperimentalmente le diverse lesioni che conducono al rene granuloso. È noto come a ciò siano giunti Charcot e Gombault esperimentando col piombo. Se la loro descrizione differisce alquanto da quella di simili alterazioni osservate nell'uomo, ciò è dovuto in parte alla facilità colla quale nelle cavie si producono delle concrezioni calcaree nei canalicoli contorti.

Ed ora ci sembra superfluo domandarci se il rene atrofico è passato per un periodo di tumefazione o di ipertrofia. L'esposizione già fatta, forse un po' lunga, dimostra che nella maggior parte dei casi le cose non vanno così. È questo un particolare senza importanza e si capirà facilmente dal punto di vista patogenetico la differenza fondamentale che esiste fra l'azione di una causa che procede per una serie di leggiere infiammazioni parziali e determina una nefrite primitivamente cronica ed i processi così diversi che si vedono colpire il rene nelle nefriti acute o subacute con una violenza tale che ci spiega le lesioni trovate all'autopsia.

Eziologia. — Lo studio delle lesioni del rene divenuto atrofico in seguito a nefrite permette di affermare che l'affezione si è protratta per un periodo sempre lungo, benchè indeterminato. Di tutte le cause al presente conosciute quella che può ritenersi più comune e più funesta pel rene è l'*intossicazione da piombo.*

Dopo i lavori di Ollivier (1) che notò pel primo la frequenza dell'albuminuria negli individui affetti da saturnismo, tutti gli autori che cercarono una eziologia precisa alla nefrite atrofica, riconobbero l'esattezza di questo concetto. Garrod, Grainger-Stewart, Dickinson pubblicarono osservazioni confermative. Su 42 casi di saturnismo cronico, Dickinson ne vide morire 28 di nefrite cronica. Bartels nota il fatto senza pronunciarsi sulla importanza di esso. Wagner, su 150 casi di piccolo rene granuloso, ne attribuisce 15 al saturnismo. Senza dubbio, come fa notare Rendu e come abbiamo detto anche noi più sopra, conviene tener conto della possibile associazione della gotta coll'intossicazione saturnina nella produzione dei sintomi, ma la nefrite è molto più frequente nel saturnismo che nella gotta, ciò che dimostra chiaramente l'azione diretta del piombo sulla lesione renale. I casi in appoggio a questo modo di vedere sono al presente abbastanza numerosi per dissipare ogni dubbio; d'altra parte, le esperienze di Ollivier e quelle più recenti e così dimostrative di Charcot e Gombault, hanno definitivamente troncato ogni questione. Di più, l'esame chimico dimostra che il piombo si accumula nei reni e l'osservazione prova che esso passa nelle urine.

L'intossicazione saturnina riunisce al più alto grado le condizioni più favorevoli pello sviluppo della nefrite atrofica, pel ripetersi e pel succedersi a

(1) Ollivier, Thèse de Paris, 1863, e *Arch. gén. de Méd.*, 1863.

brevi intervalli di irritazioni delle quali la lesione renale è sempre la conseguenza quasi inevitabile. Questa complicazione si osserva, in Francia, specialmente nei decoratori di appartamenti e nei tipografi, ma, come giustamente fanno notare Lecorché e Talamon, bisogna anche far entrare in causa gli altri modi d'introduzione del piombo nell'organismo, per mezzo delle sostanze alimentari conservate od inquinate ed anche colle bevande, come coll'acqua in certe condizioni di conservazione o di scolo (A. Gautier).

Accanto al saturnismo, fra le cause più importanti dell'atrofia renale dobbiamo annoverare *la gotta*. Todd, chiamando il piccolo rene granuloso col nome di rene gottoso, ha stabilito chiaramente la realtà di quest'influenza patogenetica (Rendu). Si può, dice quest'autore, emettere abbastanza ragionevolmente l'ipotesi che la circoscrizione geografica della gotta è eguale a quella della sclerosi renale e che l'eziologia dell'una costituisce gran parte di quella dell'altra. Questo fatto spiegherebbe la frequenza della nefrite atrofica in Inghilterra (Johnson, Dickinson) e la sua rarità in Germania. Difatti, Bartels ammette cogli autori inglesi l'influenza della gotta; ma, non avendo studiato che un solo gottoso, aggiunge che gli è impossibile di pronunciarsi sulla frequenza dell'infiammazione cronica dei reni nella discrasia urica. La presenza dei depositi di urato di sodio nei canalicoli e nel connettivo, dimostrata da Castelnau, Garrod, Lancereaux, Charcot e Cornil, era considerata come la caratteristica anatomica di questa varietà di alterazione renale. In una recente monografia (1) Rendu aggiunge a questo fatto già conosciuto il risultato di un'osservazione personale e fa anche notare la descrizione così precisa del rene gottoso lasciataci da Rayer. È bensì vero che quest'autore, come Chomel e Civiale, si riferiscono specialmente allo stato del rene nella renella, ma le relazioni fra quest'affezione e la gotta sono talvolta così intime che riesce impossibile separarle; non tenendo conto dei casi, nei quali calcoli o granuli di renella si trovano nei bacinetti o negli ureteri, Rayer, descrisse dei casi di deposizione nei canalicoli urinari di cristalli di acido urico fino a livello della sostanza corticale formanti ammassi visibili ad occhio nudo sotto la capsula. D'altra parte, come fa notare Ebstein, non dobbiamo aspettarci di trovare nei reni dei gottosi degli infarti di urati o di acido urico. Questi depositi possono mancare e ciò non pertanto esiste la nefrite cronica ed indubbiamente di origine gottosa.

Il *reumatismo* è ben lungi dall'avere la stessa importanza nello sviluppo della nefrite interstiziale; ciò non pertanto non possiamo tralasciare di parlarne (Rendu). Si è a ragione che questo fattore eziologico è considerato da Guéneau de Mussy come uno dei più importanti nella produzione dell'ateroma delle arterie. Quest'osservatore ha sviluppato tale sua idea in una delle sue lezioni cliniche più attraenti. Quando si pensi ai disordini così gravi che gli attacchi di reumatismo possono provocare nel cuore e nei grossi vasi, è impossibile negare *a priori* la possibile influenza di questa malattia infettiva nella genesi delle atrofie del rene. Il reumatismo, come la gotta, agirebbe per una serie di attacchi, ciascuno dei quali lascia il filtro renale sempre più diminuito di volume. Quest'importante questione deve spronare a nuove ricerche. A questa ipotesi possono opporsi argomenti di un certo valore, specialmente i caratteri essenzialmente transitorii dell'albuminuria che accompagna l'attacco di reumatismo articolare acuto e l'estrema rarità delle atrofie renali nei cardiaci.

---

(1) Rendu, Art. Goutte in *Dict. encycl. des Sc. médicales.*

Parlando dell'eziologia delle nefriti subacute, abbiamo già ricordato le divergenze così numerose degli autori intorno all'azione dell'alcool, ed a proposito delle atrofie renali ritroviamo le idee più contraddittorie. È noto che Christison e Rayer consideravano l'*alcoolismo* e l'abuso di bevande alcooliche come una delle principali cause delle nefriti croniche. Clinici d'autorità inconcussa negano all'alcool qualsiasi azione patogena. Bartels è categorico nella sua affermazione quanto lo furono Christison e Rayer: " Fra tutti gl'individui, dice quest'autore, affetti da atrofia primitiva dei reni, tre soltanto erano notoriamente noti come dediti all'acquavite; però era anche bene stabilito, che gli altri erano stati molto temperanti nell'uso dell'alcool. — Se in Inghilterra i risultati dell'osservazione sono molto diversi, ciò forse è dovuto al fatto che là s'ingerisce l'alcool in forma più concentrata e combinata con essenza di ginepro sotto il nome di gin (acquavite di ginepro). Pare evidente che se si assorbe un eccesso di sostanze che attivano la funzione dei reni, questi organi possono subire alterazioni patologiche ". Grainger-Stewart (1), ancor affatto recentemente, dice, a proposito della cirrosi del rene, che l'alcoolismo costituisce una causa bene stabilita dell'affezione e ciò non solo negli ubbriaconi, ma anche in quelli che bevono troppo senza arrivare all'ebbrezza. Lancereaux che pel passato aveva condiviso le vedute di Rayer, di Christison e di Johnson, al presente si unisce a Dickinson per negare ogni importanza all'alcool e sostiene che l'alterazione renale degli alcoolisti è sempre costituita dalla degenerazione grassa.

Per infirmare il valore dell'alcoolismo nell'eziologia del rene atrofico, Dickinson adduce il seguente argomento: Su 52 alcoolisti che morirono per *delirium tremens*, si trovò soltanto tre volte l'esistenza d'una nefrite interstiziale. D'altra parte, non vi ha relazione alcuna fra la distribuzione geografica dell'alcoolismo e la frequenza delle affezioni renali, giacchè queste sono spesso rare nelle regioni, nelle quali è comune l'abitudine ad ubbriacarsi, frequenti invece in quelle, in cui la popolazione è sobria. Rendu (2), discutendo questa opinione affatto personale, ricorda che Grainger-Stewart dimostrò come su 100 casi di sclerosi renale ne trovò 15 accompagnate da cirrosi del fegato, il qual fatto sembra affermare l'influenza di una causa comune, e cita l'opinione di Roberts riguardo alla nefrite alcoolica riscontrata nei gottosi. Essa si manifesta in persone di una certa età, che non si possono giudicare bevitori di professione, ma che da lungo tempo hanno contratto l'abitudine di abusare leggermente ed ogni giorno di bevande alcooliche. Quest'alcoolismo subacuto e latente delle persone di affare, dice Rendu, sul quale tanto a ragione insistette Leudet, mi pare sia, in molte circostanze, la causa vera della nefrite interstiziale.

È difficile pronunciarsi in tanta divergenza di opinioni e ciò per due motivi. Il primo si è che nulla vi ha di più indeterminato del termine generico di *alcoolismo*. Si è a ragione che al presente si distinguono i bevitori di vino da quelli che bevono birra, da quelli dediti ai liquori molto ricchi di alcool o modificati per l'aggiunta di varie essenze. Non si può discutere di questo argomento che fondandosi su documenti meglio stabiliti. Malgrado tutto, pare difficile negare all'alcoolismo una reale influenza sullo sviluppo delle affezioni croniche dei reni. È bensì vero che in questi ultimi tempi si giunse fino a negare l'influenza dell'alcool nella produzione della cirrosi del fegato. Ma, se è vero che quest'ultima affezione si verifica in individui non alcoolisti e che

---

(1) Grainger-Stewart, Leçons clin. sur les gr. sympt.: *L'albuminurie*, 1892, p. 92.

(2) Rendu, Étude comparative des néphrites chroniques; Thèse d'agrég., 1878.

in quelli che sono tali si osserva solo di rado, ciò non significa affatto che l'alcool non abbia una delle più grandi efficacie nel suo sviluppo. Bisogna tener conto non soltanto dell'intossicazione, ma anche della predisposizione individuale e forse anche dell'azione simultanea di altri fattori, la cui presenza è necessaria e la cui natura ci sfugge. Riguardo ai risultati negativi della patologia sperimentale, essi non hanno importanza e ciò pella difficoltà di rendere degli animali alcoolisti. L'uomo, invece, sopporta notevoli dosi di alcool senza sofferenze palesi per lunghi anni. Finalmente, bisogna tener conto della frequente associazione dell'alcoolismo con altre malattie, gotta, intossicazione saturnina, malaria, sifilide e riconoscere che se la sua azione sembra dubbia quando è isolata, appare certa nelle circostanze surriferite. La sua influenza può spiegare il risvegliarsi o l'aggravarsi di una lesione renale e, colla distruzione progressiva della ghiandola, partecipare in certa misura all'atrofia consecutiva.

È facile constatare che le tre principali intossicazioni delle quali abbiamo ora parlato a proposito della nefrite cronica (intossicazione saturnina, alcoolica, gottosa) agiscono con un meccanismo molto simile. Se le lesioni terminali presentano differenze di particolari e di aspetto, l'atrofia del rene avviene sempre in seguito ad una serie di irritazioni.

Meno facilmente si capisce come certe malattie infettive determinino alterazioni renali che finiscono coll'atrofia e con notevole indurimento dell'organo. Secondo Bartels, Kelsch e Kiener, Soldatow, non vi sarebbe nessun dubbio in proposito per le forme croniche della *nefrite malarica* come per gli attacchi successivi di congestione renale con emoglobinuria. Le stesse considerazioni valgono pella sifilide, le cui lesioni pare possano avere esito di atrofia semplice o complicata a degenerazione amiloide. L'atrofia del rene può avvenire indubbiamente anche in seguito a ripetuti attacchi di molte infezioni, l'influenza patogenetica delle quali è al giorno d'oggi ben dimostrata, giacchè uno solo di tali attacchi non lascia che lesioni riparabili o compatibili con una regolare funzione del rene.

La comparsa in una stessa persona di una nefrite scarlatinosa, di una nefrite tifoidea dopo pochi anni, che si è superato l'ileo-tifo, di una nefrite da influenza o in seguito a qualche altra malattia con localizzazione renale, potrebbe benissimo spiegare l'esistenza di certe nefriti croniche, la causa delle quali ci sfugge. Tutte queste ipotesi, ragionevoli per l'importanza che si attribuisce alle malattie infettive, debbono essere confermate. Altrettanto dicasi di certe malattie discrasiche quali il reumatismo cronico progressivo e le dispepsie con fermentazioni intestinali.

Resta a vedere l'*influenza dell'età* sullo sviluppo della nefrite con atrofia. Già Lecorché, scorrendo le statistiche degli autori inglesi e le sue, aveva notato che su 308 casi di nefrite interstiziale uno solo concerneva un individuo di età inferiore ai venti anni, mentre 216 riguardavano persone fra i 40 ed i 70 anni. Questa tendenza alla sclerosi si accentuerebbe maggiormente nell'estrema vecchiaia; d'altra parte il rene senile si avvicina per molti lati alla nefrite interstiziale (Rendu). Ricordando la tesi di Lemoine, Rendu conclude che quest'affezione renale aumenta coll'età, poichè su 73 vecchi dai 70 ai 95 anni la si trova più o meno sviluppata 26 volte, cioè in più di un terzo dei casi. Siccome però in queste cifre sono comprese le nefriti incomplete e parziali, la proporzione non sembra, in fin dei conti, molto alta; difatti restano 47 vecchi dai 70 ai 95 anni, nei quali non si trovò traccia di sclerosi renale. Se in questa

statistica si ha qualche cosa che può sorprendere, data l'età degli individui, non è il numero dei casi, nei quali il rene fu trovato ammalato, ma invece quello molto grande in cui fu riconosciuto sano. Gull e Sutton, secondo Bartels, cercano anche di dimostrare che l'affezione in discorso è propria dell'età avanzata. Così questi autori su 336 autopsie praticate in individui di età diversa, la trovarono una volta in 44 soggetti dai 10 ai 20 anni; mentre la riscontrarono 11 volte su 13 autopsie di individui morti fra i 60 ed i 70 anni. Io ammetto volontieri, dice Bartels, che la cirrosi del rene sia rara nell'età giovane e molto più frequente nella matura e nella vecchiaia; ma le mie osservazioni personali sono affatto in contraddizione coll'opinione di Gull e Sutton, che cioè l'atrofia dei reni sia una malattia della vecchiaia (a disease of old age); difatti, la maggior parte dei casi osservati da Bartels concernevano individui di età inferiore ai 50 anni. Grainger-Stewart con termini più precisi dice che il periodo della vita nel quale si trova più spesso la cirrosi del rene corrisponde al periodo fra i 40 ed i 55 anni; più tardi la si riscontra ancora, ma meno intensa. Secondo gli autori inglesi, le donne ne sarebbero affette rispetto agli uomini nella proporzione di 1 a 2, secondo Bartels di 1 a 4.

Se si confrontano fra loro le cifre precedenti e si tien conto della statistica di Dickinson, presa da Lecorché, si può concludere che l'atrofia del rene è molto più frequente nel periodo medio della vita e sino alla soglia della vecchiaia che non nella vecchiaia stessa, giacchè riesaminando i 308 casi citati più sopra, ne troviamo 178 concernenti individui che arrivano ai 50 anni e 254 ai 60, e 54 soltanto superano quest'età. Abbiamo già avuto occasione di dire che la nefrite atrofica non è come neppure l'ateroma un assoluto tributo della vecchiaia. Come viene dimostrato dalle ricerche di Rendu, molti vecchi fra i 70 ed i 95 anni sfuggono alla sclerosi renale. In persone d'età molto avanzata, il cuore, i reni, i vasi possono essere perfettamente sani. E se nei vecchi troviamo qualche volta delle atrofie glomerulari con canalicoli collabiti o scomparsi, ciò non ha importanza alcuna. È naturale che in persone vecchie si trovino nei reni delle vestigia d'infiammazioni circoscritte, ma ciò non costituisce una nefrite cronica come la presenza di qualche tubercolo calcificato all'apice dei polmoni nei vecchi non ci autorizza a dire che essi erano tisici, giacchè tali lesioni non diedero disturbo alcuno.

Sintomi. — I sintomi ed il decorso delle nefriti croniche sono in rapporto colle considerazioni generali che abbiamo fatto or ora parlando dell'eziologia e della patogenesi delle lesioni che le accompagnano.

Difatti, che cosa c'insegna l'osservazione giornaliera? Questo fatto importante, che le nefriti croniche con esito d'indurimento e diminuzione di volume dell'organo, possono decorrere senza che nè l'ammalato nè tutti quelli che lo circondano se ne accorgano. Persone apparentemente in perfetta salute possono all'improvviso cadere prive di coscienza e morire in coma. In altri casi aprono la scena delle convulsioni epilettiformi, che si ripetono e si fanno più frequenti e la morte avviene sia in un'ultima crisi sia nel coma. In questi casi all'autopsia si trovano dei reni molto atrofizzati.

Il decorso può essere meno rapido e l'esito meno precipitato; la malattia si sviluppa in due o tre settimane od anche soltanto in pochi giorni. Il medico, a vero dire, non assiste che all'ultimo periodo ed all'esito di un'affezione che dura da lungo tempo e che nulla poteva far supporre. Questo esito può essere determinato da una malattia accidentale come un'erisipela, una pneumonite, o da qualsiasi altra affezione acuta di una certa gravità. Senza questa malattia intercorrente

la vita non sarebbe stata immediatamente compromessa, giacchè fino a quell'epoca non si era manifestato alcun disturbo nella salute generale, ed è per questo fatto che si poterono diagnosticare nefriti passate fino allora inosservate.

Questi casi non costituiscono la regola, le nefriti croniche hanno pressochè sempre una storia clinica abbastanza chiara della quale possiamo seguire facilmente le varie fasi. Questi esempi valgono soltanto a dimostrare che per un tempo vario, che indubbiamente può estendersi fino a parecchi anni, il rene può bastare all'eliminazione delle sostanze escrementizie, di rifiuto. La sola condizione perchè sia sicura questa lunga durata si è che le lesioni delle quali questi organi sono affetti si sviluppino o si seguano lentamente, limitando ogni giorno il campo della depurazione urinaria. Non appena il processo distruttivo si fa più attivo e procede per riacutizzazioni più chiare e più violente, compaiono dei disturbi che non lasciano dubbio sulla natura dell'affezione e bastano per una diagnosi relativamente precoce. Si può obbiettare che tale persistenza della funzione di un organo in parte già distrutto non costituisce pel rene una specie di privilegio. La patologia degli altri organi ce ne offre frequenti esempi e si troverebbe in ispecial modo l'equivalente di questo decorso tanto singolare nella cirrosi atrofica del fegato.

Ciò non vuol dire che gli ammalati, nei quali si manifestano fenomeni così improvvisi e così rapidamente mortali, non abbiano mai presentato sintomi, i quali indicassero che la loro salute era da qualche tempo scossa o precaria; ma queste forme cliniche d'atrofia renale dimostrano che la salute può conservarsi abbastanza buona, purchè gli ammalati non abbiano preoccupazione alcuna e non cambino in nessun modo il loro tenore di vita.

Il rene lascia filtrare l'urina fino all'ultimo stadio, e, quando la lesione è giunta all'estremo grado, ne resta soppressa affatto la funzione e non tardano a manifestarsi i fenomeni che conducono a morte. E si è appunto nei casi, nei quali la malattia termina bruscamente per uremia improvvisa convulsiva o comatosa, che si trovano i reni nella più completa atrofia. Tali fatti sono molto numerosi. Se si prendono in esame i casi nei quali gli ammalati muoiono per un'emorragia cerebrale o per qualsiasi altra complicazione, si troveranno dei reni in preda ad atrofia meno imponente, o, per essere più esatti, dei reni, la cui parte ghiandolare è meno danneggiata. Questi organi, pertanto, hanno talvolta conservato il loro volume normale malgrado la presenza delle granulazioni alla loro superficie. Diffatti, l'esperienza ci insegna che l'emorragia cerebrale è un accidente che può manifestarsi in tutti i periodi della nefrite cronica senza avere con essa altro rapporto che quello di ripetere talora le medesime influenze eziologiche.

Ma, come già dicemmo, è di regola che le nefriti croniche si rivelino colla comparsa di un certo numero di sintomi il cui modo particolare di raggrupparsi, di succedersi od alternarsi, bastano per autorizzarci ad una diagnosi. Gli ammalati notano che da un certo tempo si risentono delle occupazioni più leggiere, ogni lavoro li affatica e talvolta li rende ansanti; sotto l'influenza di siffatte modificazioni il loro carattere si cambia; coscientemente od a loro insaputa i pazienti diventano irrequieti, irritabili o tristi (Bartels). La memoria va estinguendosi, i giudizi diventano meno retti, gli ammalati sono più sensibili all'azione dell'alcool e delle sostanze nervine (G.-Stewart). La pelle del viso diventa pallida e secca, più tardi terrea, le arterie temporali talvolta spiccano nettamente sotto i tegumenti. Se, pur continuando ad interrogare l'ammalato, si palpa *il polso*, si resta colpiti della sua durezza, della sua

tensione e del suo carattere scoccante. Tali qualità del polso sono abbastanza notevoli perchè Traube abbia detto che da soli possono deporre per un'affezione renale. Essi furono messi in rilievo da Mahomed e Potain, e, dopo loro, da tutti i clinici che studiarono quest'argomento. Tali modificazioni del polso sono sempre in rapporto con un aumento della tensione arteriosa che allo sfigmo-manometro può misurare da 23 a 26. Un sintoma che, si può dire, non manca mai, si è lo sdoppiamento del primo suono chiamato da Bouillaud rumore di galoppo, così diligentemente studiato da Potain in una sua ormai classica Memoria (1). Esso ha lo stesso significato del polso duro e vibrato del quale abbiamo or ora discorso. È intimamente legato all'ipertrofia del cuore, specialmente della sua sezione sinistra, la cui punta batte all'infuori ed al disotto del capezzolo della mammella nel sesto o settimo spazio intercostale. I battiti del cuore sono forti e vi ha un'accentuazione particolare del secondo suono rilevato per la prima volta da Traube nel 1859 ed al quale Bartels dà il nome di suono diastolico accentuato (*klappend und klingend*). Quando tutti questi sintomi si trovano riuniti e contemporaneamente si riscontra un po' di albumina nelle urine, la diagnosi è sicura.

Si sa, secondo gli studi di Mahomed (2), che la tensione arteriosa è già accresciuta prima ancora che l'urina diventi albuminosa e che il rene sia alterato. Molti autori si levarono contro l'esistenza di questo stadio pre-albuminurico e noi condividiamo completamente il loro modo di vedere. Grainger-Stewart (3) afferma che pelle sue ricerche non può assolutamente accettare una simile teoria. L'aumento della tensione arteriosa, dice, è sempre secondario alla lesione renale e " direi piuttosto, che, fino ad un certo punto, più a lungo dura la nefrite e maggiore è la tensione arteriosa. La quale è ordinariamente molto grande nelle prime settimane dell'infiammazione, e *le nefriti diffuse a decorso cronico* la determinano colla stessa intensità delle cirrosi del rene, a meno che una causa fortuita non impedisca lo sviluppo dell'ipertrofia del cuore ". L'osservazione giornaliera ci dimostra ben fondata quest'opinione.

Applicando la mano sulla regione ventricolare del cuore si percepisce un doppio battito, il secondo dei quali corrisponde all'urto della punta. Il primo, più debole e meno distinto, è talvolta diastolico, tal'altra presistolico. All'ascoltazione si percepisce un rumore anormale che precede immediatamente l'urto della punta " e lo precede talvolta di un tempo molto breve, sempre però molto più lungo di quello che generalmente separa le due parti di un rumore sdoppiato e, quasi sempre, notevolmente più breve della piccola pausa. Questo rumore è sordo molto più del suono normale: è un urto, un sollevamento sensibile, si avvicina appena al rumore. Se si appoggia l'orecchio sul torace, esso ne colpisce piuttosto il senso tattile che l'uditivo. Il sito in cui lo si percepisce meglio è situato un po' al disopra della punta del cuore verso destra, qualche volta però lo si può rilevare su tutta l'estensione della regione precordiale " (Potain).

Questo rumore indica che le orecchiette sono ipertrofiche e la replezione del ventricolo avviene con insolita rapidità, è un rumore diastolico o da distensione ventricolare.

Qual è il meccanismo dell'ipertrofia del cuore nell'atrofia progressiva del rene?

---

(1) Potain, Du rhythme cardiaque appelé bruit de galop; *Soc. méd. des hôp.*, luglio 1875.

(2) Mahomed, The etiology of Bright's disease and the prealbuminuric stage; *Med.-chir. Trans.*, 1874. — The relation betwen arterial distension and albuminuria; *Brit. med. Journ.*, 1874.

(3) Grainger-Stewart, L'albuminurie, trad. Beugnies, 1892.

Bright credeva che il sangue alterato nella sua crasi apportasse direttamente all'organo un eccitamento abnorme, o modificasse i capillari ed i piccoli vasi, in modo che il cuore fosse obbligato a contrarsi con maggior forza per ispingere il sangue fino ai più piccoli vasi. *L'ipertrofia del cuore sembra la conseguenza del progredire della lesione renale.* Nella maggior parte dei casi nei quali il cuore si trovava ipertrofico, dice Bright, la durezza e la retrazione del rene erano abbastanza gravi da permettere la supposizione che la malattia datasse già da lungo tempo.

La teoria chimica emessa da Bright venne sostenuta da Johnson, Potain, Ewald, Israël. Le sostanze ritenute provocherebbero direttamente l'ipertrofia del cuore e dei vasi (Johnson, Ewald, Israël), oppure un tono esagerato dei capillari con ipertrofia consecutiva (Potain).

Traube afferma risolutamente che il restringimento dei capillari renali è la causa diretta dell'idremia e dell'aumento di volume del cuore.

Mahomed, Galabin, Gull e Sutton e molti altri autori ritengono che la resistenza al circolo non sia nel rene come voleva Traube, ma nei vasi periferici per lesioni molteplici che ne determinano il restringimento (*a*).

Buhl ammette una miocardite subacuta contemporanea all'affezione renale, ed il cuore si ipertrofizzerebbe in seguito. Debove e Letulle accettano l'ipotesi d'una miocardite sclerosante e di un aumento di volume del cuore determinato dall'irritazione esercitata da questo processo infiammatorio interstiziale sulla fibra cardiaca medesima.

Di tutte queste teorie una sola sussiste ancora, quella di Traube che ritiene l'ipertrofia del cuore secondaria alle lesioni renali; d'altra parte essa corrisponde a quanto già disse Bright, che cioè l'aumento di volume del cuore pare sia la conseguenza del progredire della lesione renale.

Questa teoria trova la sua conferma quotidiana sia nella *clinica* che nell'*esperimento*. La prima dimostra che tutte le alterazioni del rene possono determinare ipertrofia del cuore. Nelle *nefriti subacute* l'idremia aumenta, il siero aumenta in acqua dal 780 od 800 a 900 per mille (Lecorché e Talamon), si eleva la pressione arteriosa (Mahomed, Riegel), mentre l'ostruzione del rene è già manifesta, come lo provano l'estensione e la gravità delle lesioni. Il cuore in principio si dilata, donde insufficienza funzionale della mitrale ed aumento dell'ottusità cardiaca (Lecorché). A questo periodo di dilatazione ne succede un altro nel quale si ristabilisce l'energia della contrazione e si inizia il processo d'ipertrofia. Le autopsie praticate da Goodhart, Steffen, Riegel, Silbermann, Friedländer, le statistiche pubblicate da Bamberger, Galabin, Ewald, Vais, Spatz confermano in modo irrefutabile questo fatto. In casi di guarigione, nel periodo della convalescenza, il cuore ritorna alle sue normali dimensioni e l'idremia come l'aumento della tensione arteriosa vanno scomparendo. Nelle *nefriti a lungo decorso* l'ipertrofia avviene a periodi che succedono ad altrettante fasi di dilatazione più o meno durevole (Lecorché e Talamon). Finalmente nelle *atrofie più lente del rene* ognuno può constatare l'esattezza dell'affermazione di Bright, alla quale tutte le statistiche dànno una meravigliosa conferma, così che si può dire che in queste condizioni la regola diventa legge. Riassumendo, tutte le nefriti elevando la pressione arteriosa, obbligano il cuore ad un sovraccarico di lavoro, donde quasi forzatamente l'ipertrofia del ventricolo sinistro.

(*a*) [V. in proposito gli studi di Cavazzani, Rebustello, ecc. sull'azione dell'urea sopra l'apparato vascolare, citati a pag. 80 del presente volume (S.)].

Si credette poter abbattere questa teoria con quest'obiezione, che cioè le atrofie del rene, secondarie alle lesioni dei dotti escretori, generalmente non determinano modificazioni apprezzabili nel muscolo cardiaco. È questo un errore. Già Potain nella sua Memoria sul ritmo di galoppo citò parecchi casi di restringimento uretrale (Roth), di idronefrosi (Friedreich), di ipertrofia della prostata (Potain), nei quali si trovò il cuore aumentato di volume. Nuovi casi pubblicati da Exchaquet, Pitres, Weill di Lione, Thouvenet riguardanti lesioni delle vie urinarie, da Straus ed Artaud, a proposito di otto cancri uterini, conducono alle stesse conclusioni. Secondo Fürbringer, l'ipertrofia del cuore può avvenire in tutte le alterazioni del rene che ne determinano l'atrofia, compresi la tubercolosi, la degenerazione cistica, il cancro, se la lesione è bilaterale e colpisce individui robusti. Quindi siamo autorizzati ad affermare che ogniqualvolta manca l'ipertrofia, ciò avviene perchè o l'affezione renale ha assunto un decorso troppo rapido o lo stato dell'ammalato non ha permesso il compenso.

Col restringimento contemporaneo delle due arterie emulgenti (Lewinski), colla legatura di un solo uretere (Straus) o di una sola arteria (Grawitz ed Israël), coll'ablazione di un rene, colla stenosi progressiva dei due ureteri (Straus), si giunse a constatare un aumento di volume del cuore e specialmente l'ipertrofia del ventricolo sinistro. Queste esperienze, salvo l'ultima, sono troppo differenti dalle condizioni nelle quali si trova il cuore allo stato di malattia per essere a lungo discusse, e si capisce come altri sperimentatori non abbiano ottenuto che risultati negativi (Rosenstein, Simon, Zander). Se uno dei reni si conserva sano, ben presto si ristabilisce l'equilibrio ed il cuore non subisce ipertrofia. Ben diversamente succede nelle nefriti sperimentali, nelle quali possiamo ritrovare dati di grande valore. Charcot e Gombault videro ipertrofico il cuore di due cavie che avevano sopravvissuto a lungo alla intossicazione saturnina, anzi una di esse aveva poliuria; Charrin osservò lo stesso fatto in una varietà di nefrite piocianica, Grancher e Martin in più casi di nefrite secondaria a vaccinazioni anti-tubercolari. In questi casi i fatti sono paragonabili a quanto si osserva nella patologia umana; si tratta di intossicazioni croniche ed ogni obiezione è insostenibile.

Questo complemento di prove apportate dall'esperimento è al presente uno dei sussidi più preziosi per l'interpretazione dei fenomeni che presiedono all'ipertrofia del cuore nelle nefriti. Ed in particolare, in molti di questi casi come in molte lesioni del rene riscontrate nell'uomo, il sistema vascolare centrale o periferico è assolutamente normale, i grossi vasi ed i capillari non hanno subìto la minima alterazione. Si è adunque alle sole lesioni renali che dobbiamo attribuire le modificazioni ulteriori del muscolo cardiaco.

La resistenza che il rene atrofico oppone alle iniezioni venne sperimentalmente dimostrata da Bright e Toynbee. Dickinson, ripetendo queste esperienze, inietta dell'acqua alla temperatura del corpo nelle arterie renali e ne ottiene un deflusso di 3690 grammi di liquido in 10 minuti sperimentando su di un rene normale; colla stessa pressione e nello stesso tempo sperimentando su di un rene atrofico non si ottenne che un deflusso di 775 grammi di liquido (Lecorché e Talamon). Da quest'esperienza si comprende lo sforzo che deve fare il cuore negli ultimi periodi della nefrite atrofica. D'altra parte l'energia sviluppata dal muscolo cardiaco è proporzionale alla resistenza che incontra, molto minore quindi nelle prime fasi della malattia.

Da quanto abbiamo esposto appare evidente che l'ipertrofia del cuore nelle nefriti non ripete altra causa che l'ostacolo opposto dalla lesione

progressiva del rene alla circolazione e la esagerata tensione arteriosa che ne consegue. Però è anche possibile che la circolazione periferica sia influenzata da un'irritazione riflessa partita dal rene per finire ai capillari. Questo tono esagerato era ritenuto da Potain come uno dei fattori capaci di aumentare la resistenza nei capillari e di provocare uno sforzo di reazione da parte del cuore. Malgrado le ricerche di Weill, questo meccanismo non è ancora dimostrato; si capirebbe più agevolmente che, per una specie di simpatia organica la lesione del rene costituisse il punto di partenza di un eccitamento destinato a mantenere attiva la contrazione cardiaca.

Nella nefrite cronica atrofica l'ipertrofia del cuore si localizza sia esclusivamente al ventricolo sinistro sia ad ambo i ventricoli. In quest'ultimo caso troviamo sempre delle modificazioni nel piccolo circolo, secondarie ad antiche affezioni polmonari od a lesioni organiche del cuore. Ordinariamente il muscolo cardiaco è duro e rosso; le colonne carnose sono spesse e robuste; la parete del ventricolo sinistro può raggiungere lo spessore di due e mezzo o tre centimetri; gli orifizii sono cedevoli. Le estremità delle colonne carnee non presentano indurimento alcuno; in ogni caso, se talvolta sono biancastre, non presentano mai la trasformazione fibrosa così grave in molte lesioni della mitrale od in antiche endocarditi. Anche quando l'indurimento fibroso delle colonne carnose arriva a questo grado, pure non costituisce che una lesione locale compatibile colla vita per un tempo molto lungo, mentre l'assottigliamento delle pareti ventricolari con atrofia del muscolo e proliferazione del connettivo, quali si osservano nella miocardite cronica, sono di prognosi molto più grave dal punto di vista della contrazione cardiaca. Abbiamo già detto come questa miocardite sia eccezionale nel decorso delle nefriti croniche; se alcuni autori la trovarono, ciò non può essere che per mera coincidenza; in ogni caso, in tutte le osservazioni che abbiamo raccolto o che ci furono comunicate in questi ultimi anni, non abbiamo mai riscontrato la minima traccia di miocardite cronica sia dei muscoli papillari, sia della parete. Il ventricolo sinistro è talvolta globoso con cavità ristretta, in istato di ipertrofia detta concentrica, tal'altra è ipertrofico e dilatato. Il peso medio del cuore è di 500 grammi, e varia dai 400 ai 700. Riassumendo, l'ipertrofia del cuore nelle nefriti croniche è un'ipertrofia semplice secondaria all'ostacolo apportato al circolo dall'atrofia progressiva dei due reni.

L'ipertrofia del cuore e l'alta pressione arteriosa non possono disgiungersi dalla *poliuria*. Questo disturbo della funzione renale completa con l'albuminuria la serie dei sintomi più importanti che si osservano nel periodo di stato delle atrofie renali. Senza dubbio ve ne hanno parecchi altri di valore tutt'altro che trascurabile, giacchè per la loro parte contribuiscono alla diagnosi di una nefrite latente. Ne parleremo di poi.

Negli individui con poliuria la quantità giornaliera delle urine è aumentata; di più è facile scoprire che tali ammalati urinano più frequentemente di notte che di giorno. Bartels, mettendo in rilievo questa particolarità già nota prima di lui, aggiunge che gli ammalati possono talvolta restare più ore del giorno senza provare bisogno di mingere. Dieulafoy ha di nuovo insistito su questo fatto che cioè sotto il nome di poliuria si erano confusi due sintomi ben distinti: l'uno, la poliuria propriamente detta, corrisponde ad un fatto di osservazione esatta, ossia all'aumento della quantità delle urine emesse nelle 24 ore; l'altro è il bisogno che gli ammalati provano di urinare spesso, soprattutto di notte. Il primo sintoma è un disturbo della secrezione urinaria, il

secondo è un sintoma vescicale. La vescica, per eccitamenti nervosi di causa poco nota, forse anche per un'azione riflessa avente il suo punto di partenza nel rene si contrae più spesso, ma la quantità di urina eliminata volta per volta è scarsa. Alcuni ammalati urinano venti volte in 24 ore, delle quali dieci o dodici nella notte. Quest'ultimo sintoma, per opposizione all'altro, meriterebbe il nome di *pollachiuria*. Bartels osservò il caso inverso, in cui la poliuria non apparirebbe che di giorno. Un ammalato, che abbiamo avuto in osservazione pochi mesi or sono, presentava una poliuria notturna abbondante ed una pollachiuria diurna ancor più chiara.

Capita spesso di osservare che gli ammalati, quando la nefrite è ben confermata, accusano violento *cardiopalmo* e talvolta tale da impedire il sonno (Lecorché); ogni sforzo un po' prolungato, ogni movimento brusco provocano una grave dispnea, una specie di angoscia precordiale permanente, che impedisce all'ammalato di applicarsi a qualsiasi lavoro attivo (Rendu); questi sintomi sono dovuti all'ipertrofia del cuore che si accentua ed allo strapazzo, conseguenza inevitabile dell'eccesso di lavoro cui è costretto il muscolo cardiaco.

Si è in questo stesso periodo che vediamo raggrupparsi la serie di sintomi di importanza secondaria, dei quali abbiamo già parlato. Contemporaneamente alle *cefalee* a tipo emicranico (Bartels, Lancereaux) accompagnate a disturbi sensitivi della faccia, anestesia parziale che può estendersi fino agli arti, *criestesia* o sensazione particolare al freddo (Dieulafoy), assistiamo al succedersi di modificazioni passeggere della vista, ambliopia semplice, emiopia e diplopia, (Ribail) o permanenti (retinite albuminurica). In quest'ultimo caso l'esame oftalmoscopico rivela una forte iperemia del fondo dell'occhio con imponente congestione venosa. Macchie emorragiche numerose, specialmente in vicinanza della papilla, spiccano su questo fondo, e seguono dal centro alla periferia il decorso dei vasi assumendo così la disposizione di strie rossastre. Qua e là si vedono pure delle macchie isolate, ma che spesso confluiscono esse pure fra di loro e formano attorno alla papilla una zona bianco-giallastra edematosa molto rifrangente. Tali alterazioni non permettono nessun dubbio sulla diagnosi di retinite albuminosa. Clinicamente essa si manifesta con diminuzione dell'acutezza visiva, che va dall'ambliopia all'amaurosi. Gli ammalati hanno lo sguardo vago ed indeciso; se la vista è già colpita, l'accomodamento è pigro, le pupille sono dilatate. Per leggere è necessaria molta luce e la lettura di caratteri piccoli diventa ben presto impossibile, gli oggetti assumono contorni indecisi, sfumati, indistinti.

Nei casi inveterati le linee bianche si moltiplicano e corrispondono alle parti atrofiche. Secondo Grainger-Stewart, le lesioni organiche dell'occhio nella cirrosi del rene indicano generalmente uno stato di patimento dei centri nervosi. Le alterazioni microscopiche variano dal semplice edema (Zenker, Virchow, Von Graefe, Poncet) agli essudati, alle emorragie ed alla sclerosi arteriosa dei vasi della retina (Gowers). Volckers, citato da Bartels, ammette la possibilità di un miglioramento delle retiniti della nefrite cronica e di una guarigione completa in quelle che accompagnano la nefrite acuta da scarlatina e da gravidanza; non è del resto certo che esse riconoscano la stessa patogenesi. Secondo Lecorché e Talamon, le lesioni retiniche che si osservano nelle nefriti croniche sarebbero conseguenza di rotture o di obliterazioni vascolari simili a quelle che determinano l'emorragia ed il rammollimento cerebrale (1).

(1) Lecorché, De l'altération de la vision dans la néphrite albumineuse; Thèse de Paris, 1858.

Questo meccanismo ammesso dalla maggior parte degli oftalmologi potrebbe spiegare la rarità di tali lesioni.

I *dolori lombari*, i *crampi* ai polpacci ed in varie parti del corpo, il *ronzìo agli orecchi*, il *formicolìo alle dita* con sensazione particolare di *dito morto* (Dieulafoy), il *prurito generalizzato* che presenta una notevole tenacità ed è così violento da obbligare gli ammalati a grattarsi continuamente ed anche senza accorgersene quando negli ultimi stadii dell'affezione si avvicina il coma (Bartels), tutti questi sintomi, anche se constatati all'infuori dell'albuminuria, hanno un grandissimo valore diagnostico. Le epistassi sono pure frequenti, sia quale sintoma precoce (Rayer, Aran, Charcot), sia durante la malattia, qualche volta soltanto negli ultimi giorni, in un periodo in cui il sangue è molto alterato, *much injured* (Todd). Si manifestano specialmente al mattino appena l'ammalato si sveglia, ed allora si osserva che, senza aver fatto il minimo sforzo, egli perde sangue dal naso. Le emorragie possono anche avvenire alla pelle sotto forma di petecchie o di porpora, specialmente agli arti, mani, piedi, dita, alla loro faccia dorsale. Possono anche avvenire alle mucose della bocca, delle gengive, dello stomaco, dell'intestino, dei bronchi, e quasi sempre si verificano pochi giorni prima della morte (Bartels). Queste emorragie terminali non avvengono pelle vie urinarie nè pei genitali; di ciò riparleremo in seguito.

Così abbiamo esposto il quadro completo della malattia; quale ne è l'esito? Molti casi sono possibili, ma, fondandoci sulla maggioranza delle osservazioni pubblicate, possiamo assicurare che quasi tutti gli ammalati che soccombono ai progressi della nefrite cronica presentano i sintomi dell'uremia lenta (Bartels). L'uremia affetta di preferenza la forma comatosa, in casi rari determina convulsioni epilettiformi. Prima però di arrivare a questi stadii si manifesta clinicamente con una serie di disturbi interessanti che possono riferirsi all'intossicazione cronica dell' organismo pei veleni ritenuti. Prima di tutto l'urina presenta numerose variazioni nella sua quantità e nella qualità delle sostanze contenutevi normalmente. È questo come il preludio di una serie di localizzazioni che la limitazione progressiva del campo di depurazione urinaria permette di paventare.

Abbiamo già detto come nel periodo di stato il cuore ipertrofico lotta contro la resistenza che gli oppongono il restringimento progressivo dello emuntorio renale, il circolo periferico ed il tono esagerato di tutte le arteriole dell'organismo. Ma la sua azione potente trionfa di tutte le resistenze che incontra e riesce a far passare attraverso al rene, sotto un'energica pressione, una quantità di acqua superiore a quella che l'organo elimina allo stato normale. Tale quantità varia da 1800 a 2000 grammi, si osservò anche un'eliminazione di 6000 grammi (Bartels); in questo caso, specialmente se si accompagna sete ardente, si può sospettare il diabete. Ma, come è noto, i nefritici provano di rado il bisogno di bere e non saremo a lungo in imbarazzo. Le urine emesse sono limpide e non lasciano sedimento. Al microscopio, non contengono cilindri, col calore ed acido acetico vi si trova una quantità discreta d'albumina.

La poliuria si mantiene elevata finchè il polso è teso ed il cuore ipertrofico conserva la sua energia di contrazione. Se questo si indebolisce e le sue contrazioni si fanno poco energiche, la quantità delle urine diminuisce rapidamente. Se gli ammalati si dànno ad occupazioni faticose e le loro occupazioni richiedono dei grandi sforzi, non tardano a venire in scena tali cambiamenti; le urine diventano torbide, scarse, di colorito carico, e l'albumina aumenta in

modo sensibile. L'esame microscopico del sedimento diventa positivo, e vi si possono trovare, previa decantazione del liquido, cilindri jalini ed anche cerei abbastanza rifrangenti. Bartels dà grande importanza alla densità delle urine. Non bisogna però nemmeno esagerare. È perfettamente naturale che nel periodo di compenso e di poliuria troviamo delle cifre che variano da 1004 a 1012, mentre la quantità totale di urea e dei principali sedimenti non varia molto. È anche risaputo come per lungo tempo le funzioni digerenti si mantengano in buono stato, l'appetito si conserva, la proporzione delle sostanze eliminate pel rene è pressochè eguale a quella che dànno le urine di un uomo sano.

Dobbiamo, invece, tener conto di quest'osservazione di Bartels, che cioè negli ultimi periodi, benchè le urine siano scarse, la densità oscilla sempre fra 1009 e 1011. Questo è il momento in cui può riuscire di aiuto l'esperimento, dimostrando la *diminuzione della tossicità* delle urine emesse.

Tutte le sostanze solide sono in quantità inferiore e la persistenza di questo fatto indica quanto ci rivela l'esame dell'ammalato, che cioè l'uremia è prossima. Di regola la quantità di albumina contenuta nelle urine è scarsa. Essa è sempre in ragione inversa della quantità di acqua eliminata. Maggiore è la pressione arteriosa, più è rapido il passaggio del sangue attraverso i glomeruli, meno favorevoli sono le condizioni pel passaggio dell'albumina attraverso ad essi. Anche in ciò spetta all'attività cardiaca l'assicurare una buona funzione del rene e, finchè essa è energica, le urine sono abbondanti e l'albuminuria non si aggrava.

Vi hanno anche periodi nei quali l'albumina può mancare affatto. Ammettendo la teoria che fa dipendere la trasudazione dell'albumina da lesioni glomerulari, si capisce benissimo come in un'affezione che procede per attacchi successivi e poco violenti si possano osservare sia una sospensione completa della causa irritante, sia una tale remissione che sembri scomparso ogni disturbo. Per contro, tutte le condizioni che indeboliscono l'energia del cuore contribuiscono in certa misura a fare aumentare l'albuminuria, favorendo la stasi nel glomerulo. Più in alto abbiamo parlato dell'influenza funesta degli sforzi e dello strapazzo e all'incontro del cambiamento favorevole che succede pel riposo. Le affezioni intercorrenti agiscono ancor più intensamente, non solo le malattie febbrili, ma anche le bronchiti ricorrenti che si osservano così di spesso nel decorso delle nefriti croniche.

Le complicazioni da parte del polmone si manifestano piuttosto nel periodo di stato e negli ultimi stadii dell'affezione che nelle fasi iniziali, nelle quali però vennero anche osservate. Si tratta in principio di semplici bronchiti, bronchiti ricorrenti con edema polmonare, talvolta dell'apice ed ivi circoscritte, tanto da far sospettare che l'ammalato sia affetto da tubercolosi, tal'altra di una mobilità straordinaria, molto più in rapporto con attacchi puramente congestizii ed edematosi, la cui migrazione è più facile a comprendersi. Un idrotorace semplice o doppio può aggravare la situazione, ed è in tal caso che il cuore affaticato si lascia distendere e si assiste ai fenomeni d'asistolia fulminante per dilatazione acuta, dei quali parla Lecorché, o semplicemente a quello stato di debolezza cardiaca che costituisce una perpetua minaccia per la prognosi, e spiega il manifestarsi degli edemi e delle idropi che cominciano agli arti inferiori per guadagnare l'addome.

Tali edemi e raccolte di liquido si spiegano ancor meglio quando vi abbia anche una pleurite od una broncopneumonite in via di sviluppo.

Ordinariamente l'idrope è tardiva e non si manifesta che in sul finire della malattia. Si aggiunge ai fenomeni di uremia, ma non li provoca. In questi casi l'asistolia è conseguenza dell'uremia e non la sua causa determinante. Malgrado ciò, riteniamo per certo che vi sono degli ammalati che muoiono per cuore forzato in piena asistolia. Lo stato di congestione del polmone e la ostacolata circolazione periferica non permettono al cuore di trionfare dell'ostacolo ed all'autopsia si riscontra il ventricolo sinistro ipertrofico ma specialmente dilatato.

Nella grande maggioranza dei casi la morte avviene per l'aggravarsi dell'uremia cronica (Bartels). L'uremia è annunziata generalmente da disturbi gastrici ed intestinali. Gli ammalati, che fino allora avevano conservato il loro appetito e digerivano bene, vanno soggetti a senso di peso dopo i pasti, compare l'anoressia, si accentua il disgusto per certi alimenti e specialmente per la carne. Un medico, il quale non sia edotto dei primi periodi dell'affezione potrebbe supporre di avere a che fare coll'inizio di un cancro dello stomaco. Seguono poi i vomiti biliosi od alimentari con o senza odore ammoniacale ed accompagnati da diarrea. La quale assume tosto l'andamento di un flusso incoercibile, può essere dolorosa, affettare la forma dissenterica, e, se la mucosa dell'intestino crasso si ulcera, le feci possono diventare sanguigne.

Giunte le cose a questo punto la morte è prossima, perchè i disturbi digestivi non retrocedono come i polmonari. Le urine diminuiscono sempre più di quantità e non tardano a venire in scena i fenomeni nervosi. Molti ammalati diventano apatici, sonnolenti, indifferenti a quanto succede loro intorno ed entrano senz'altro in coma. Possono ancora emettere delle urine ma in in piccola quantità, ed involontariamente; qualche volta presentano delle leggere scosse, abbozzi imperfetti di accessi convulsivi, il respiro è ostacolato, diventa stertoroso, assume il tipo di Cheyne-Stokes e lo conserva sino agli ultimi momenti. L'uremia può anche manifestarsi colla forma convulsiva con o senza paralisi.

Il *prurito cutaneo* persiste talvolta fino alla morte. Bartels dice che la pelle perde i suoi caratteri di secchezza, sudori vischiosi ricoprono la fronte, la faccia e gli arti; questi sudori contengono urea in grandi proporzioni; questo autore racconta di un uomo caduto in coma, nel quale tutti i peli della barba erano coperti di cristalli di urea, in modo che questa sembrava coperta di brina.

L'uremia non presenta sempre queste forme semplici. Negli ultimi giorni può rivestire la forma delirante, maniaca o vesanica. Quest'ultima varietà fu descritta in Francia sotto il nome di follia nefritica; ne abbiamo già parlato nella descrizione generale dell'uremia a proposito del periodo di stato delle nefriti croniche. All'infuori di questi accidenti, non è raro il caso, in cui delle *complicazioni polmonari* uccidono l'ammalato prima che i fenomeni uremici siano sì gravi da compromettere l'esistenza; si tratta di bronchiti che determinano congestione od edema del polmone o di accessi notturni di dispnea simulanti l'asma che si osservano nelle fasi meno avanzate della malattia, ma che assumono un carattere di maggiore gravità. All'ascoltazione si percepisce appena qualche rantolo, ma la dispnea è gravissima e la morte può avvenire per asfissia acuta.

Il decorso dell'atrofia cronica del rene può essere interrotto dalla comparsa di un'emorragia cerebrale o meningea. Questo accidente si manifesta sia all'improvviso, sia dopo essere stato preceduto per un certo numero di giorni da disturbi cerebrali, vertigini, cefalea, sonnolenza, inettitudine al lavoro, faccia accesa e congesta. Questo insieme sintomatico non differisce da quello che

accompagna e precede la maggior parte degli attacchi apoplettici. L'emorragia cerebrale costituirebbe la causa della morte nel 15 per 100 dei casi (Grainger-Stewart). Secondo una statistica di S. Goodhart riportata da Rendu, su 49 casi di emorragia meningea 20 volte si trovò sclerosi del rene associata in 13 casi ad ipertrofia del cuore. Emorragie di tale natura a tipo apoplettiforme furono riscontrate nel polmone da Bright, Rayer, Gregory, Deckher, allievo di Lasègue e Dieulafoy.

Non dovremo meravigliarci della così frequente coincidenza delle emorragie cerebrali colla nefrite atrofica. Se quelle si osservano più di frequente nell'atrofia renale che nelle nefriti subacute, ciò succede perchè le affezioni che conducono al piccolo rene atrofico hanno la proprietà di determinare delle lesioni croniche nelle arterie cerebrali; di fatti, l'intossicazione saturnina, la gotta, l'alcoolismo e la sifilide agiscono allo stesso modo.

Diagnosi e prognosi. — Nella storia delle nefriti croniche e delle atrofie renali primeggiano due sintomi principali: l'ipertrofia del cuore e la poliuria. Abbiamo già veduto la causa per cui in questi casi mancano le varie complicazioni così frequenti nelle nefriti subacute. Ciò succede perchè per lungo tempo la nutrizione non viene affatto compromessa e perchè la lentezza del lavorìo di distruzione permette al cuore di ipertrofizzarsi, di produrre il suo *maximum* di sforzo e riparare per questo all'insufficienza renale. Questa tendenza all'ipertrofia del cuore si trova in quasi tutte le affezioni renali; ma non assume il suo completo sviluppo se non nelle forme croniche suddescritte.

Perciò, se in un ammalato si ha motivo di sospettare l'esistenza di una nefrite cronica dovremo prima di tutto cercare i due sintomi suaccennati. Fra gli altri segni che insieme a questi autorizzano ad avere un forte sospetto dell'esistenza di un'atrofia renale, converrà notare la cefalea, i crampi agli arti, il prurito sotto tutte le sue forme, i disturbi uditivi che possono giungere fino alla sordità, i disturbi visivi (ambliopia ed amaurosi passeggere), le epistassi, la particolare sensibilità al freddo ed il fenomeno del dito morto.

Tutti questi disordini non sono avvertiti dagli ammalati colla stessa frequenza; quelli che particolarmente attirano la loro attenzione sono la cefalea, i disturbi della vista e dell'udito, i crampi ed il prurito; gli altri, salvo le epistassi, sono di conoscenza più recente e debbono essere ricercati dal medico coll'interrogatorio. Di rado tutti questi sintomi si trovano riuniti; di più, all'epoca, nella quale si manifestano, la malattia è in generale evidente, l'albumina è facile a constatare, e ben presto la poliuria e l'ipertrofia del cuore completano l'insieme sintomatico.

Perchè tutti questi dati diagnostici riuscissero più utili converrebbe che avessero il valore di sintomi precoci. Alcuni autori, attribuendo loro tale carattere, descrissero parecchi di essi come sintomi iniziali delle nefriti croniche (Dieulafoy).

Quest'asserzione merita ancora conferma, giacchè l'osservazione prova che nella maggior parte dei casi l'inizio dell'atrofia risale a 10 o 12 anni addietro e talvolta ad un'epoca così lontana che non la si può precisare.

Quale sarà in tali casi il punto di repere per ritenere iniziale un sintoma? Non sappiamo forse che quando si riconosce una nefrite cronica essa è già arrivata ad uno stadio, nel quale la lesione è irreparabile e, malgrado le apparenze di buona salute, la funzione del rene è in uno stato di equilibrio instabile che la minima causa può compromettere definitivamente?

In quest'ultimo periodo di debolezza organica molti sintomi dei quali abbiamo già parlato possono presentarsi quali precursori di accidenti più gravi.

Il loro valore diagnostico è adunque reale, non per indicarci l'inizio dell'affezione, ma il periodo, in cui sono imminenti le complicazioni uremiche. E, nel fatto, tutti questi sintomi, eccetto le epistassi, sono disturbi del sistema nervoso sensitivo, sensoriale o motore che ci si presentano come manifestazioni di un'intossicazione uremica attenuata.

Più tardi, accentuandosi l'uremia, ciascuno dei suoi molteplici sintomi può richiedere una diagnosi differenziale. L'emicrania dell'insufficienza renale si differenzia dall'emicrania comune pel suo iniziarsi irregolare, pella sua durata molto più lunga (da più giorni a due o tre settimane); l'emicrania, invece, decorre ad accessi isolati iniziantisi in sul finire della notte per cessare verso sera. Nell'uremia, inoltre, gli accessi di ambliopia sono frequentemente legati alla cefalea.

Non ritorneremo sulle difficoltà diagnostiche fra il cuore renale ed il rene cardiaco, delle quali già parlammo a proposito delle nefriti subacute; conviene però saper distinguere l'ipertrofia da morbo di Bright da quella dovuta alle lesioni degli orifizi; in questo ultimo caso è raro il ritmo di galoppo.

Ricordiamo ancora la dispnea ad accessi che simula l'asma; le dispnee meno gravi che ricordano quelle degli enfisematosi; le bronchiti ricorrenti, le emorragie bronco-polmonari, i versamenti pleurici che fanno sospettare la tubercolosi. Aggravandosi l'atrofia renale, gli ammalati presentano una tinta pallida, terrea, espressione tardiva di un'anemia profonda; se a quest'insieme di fenomeni vengono ad aggiungersi dei disturbi gastrici, ci faranno sospettare una gastrite cronica od un cancro dello stomaco; se la diarrea sostituisce il vomito ed assume carattere dissenterico, la diagnosi sarà dubbia fra uremia, tubercolosi o degenerazione amiloide dell'intestino. Degli accessi di delirio o di manìa potranno simulare un'affezione mentale; essi potranno cessare, e poi riprodursi, esponendoci ogni volta allo stesso errore.

[È da avvertire che talora, nel decorso delle nefriti subacute o croniche, si manifestano dei fenomeni apoplettici, seguìti da emiplegia, che non sono dovuti ad emorragia cerebrale, ma ad uremia semplice; in tali casi la paralisi cessa più o meno presto, più o meno completamente, colla guarigione degli altri fenomeni uremici concomitanti. Riesce talora difficile il distinguere queste paralisi di origine tossica, di prognosi un po' meno grave, dalle altre dovute ad emorragia, sempre gravissime; uno dei segni importanti che depone in favore di quest'ultima causa si è la presenza di emorragie di altri organi: epistassi, petecchie, emorragie retiniche, ecc. La minor gravità dell'attacco e della paralisi, lo stato relativamente buono del sistema circolatorio, la abbondanza relativa delle urine, ecc., depongono piuttosto in favore di una emiplegia tossica, e se poi si ha da fare con un'emiplegia isterica, svoltasi nel decorso della nefrite, riuscirà facile la diagnosi, perchè esisteranno le solite stimmate isteriche e mancherà generalmente ogni altro segno di scompenso renale (S.)].

Se nei vari casi, malgrado gli esami più scrupolosi, non si trova nulla al cuore, nè colla ricerca dell'albumina nelle urine si avranno ragioni che depongano per una nefrite cronica, converrà raccogliere le urine, farne l'analisi quantitativa tenendo conto del genere di nutrizione e quindi paragonare i risultati ottenuti con quelli forniti dall'iniezione intravenosa delle urine dal punto di vista del loro potere tossico.

Però vi ha un'affezione la quale spesso non può essere distinta dall'atrofia renale la più franca: si tratta della *degenerazione cistica* dei reni. Quest'affezione, come l'atrofia renale, può fino agli ultimi giorni rimanere assolutamente ignorata; poi, all'improvviso, l'ammalato cade in coma oppure scoppiano

convulsioni, come prima ed ultima manifestazione dell'insufficienza renale, le quali continuano fino alla morte. Si potrebbe rimanere sorpresi che due malattie apparentemente così diverse possano essere confuse, se non si sapesse che ambedue annullano la funzione del rene con una distruzione lenta e progressiva. La diagnosi di degenerazione cistica è in certi casi possibile coll'esame fisico dell'addome che permette di palpare da ciascun lato un tumore globoso, resistente e fluttuante.

La prognosi dipende naturalmente da tutto quanto dicemmo. Malgrado le frequenti remissioni, l'avvenire è sempre oscuro; presto o tardi, a meno di una complicazione ricorrente, i sintomi uremici chiuderanno la scena. Converrà soprattutto temere la stanchezza del cuore e l'asistolia, giacchè questo organo è quello la cui integrità sembra indispensabile per evitare le complicazioni secondarie dell'atrofia progressiva del rene.

CAPITOLO XI.

CURA DELLE NEFRITI

A. — Cura igienica e dietetica.

Non esiste una cura generale delle nefriti. I mezzi che abbiamo per opporci al decorso invadente di questi processi infiammatorii variano a seconda di ciascuno di essi, e specialmente colla natura delle complicazioni che sorvengono.

Non dovremo, per così dire, mai intervenire nel gruppo delle *nefriti passeggere*, compágne abituali delle malattie infettive, nelle quali il più spesso l'infiammazione del rene rappresenta un episodio della malattia principale. Si è, come dicemmo, rarissimo il caso che le alterazioni renali caratteristiche di queste affezioni diventino un pericolo. Pongasi mente alle più gravi localizzazioni dell'ileo-tifo, delle pioemie, del colèra, della difterite, la lesione renale è quasi sempre velata dai sintomi dell'avvelenamento generale contro il quale debbono essere diretti tutti i nostri sforzi. Nei casi però, nei quali ogni minaccia di infezione è scomparsa ed i disturbi della funzione renale persistono, dovremo contenerci in presenza di questo nuovo stato di cose come se si trattasse di una nefrite in via di sviluppo. Non possiamo al presente tentare di istituire una terapia fondata sulla patogenesi, giacchè pella maggior parte delle malattie infettive e specialmente per quelle sunnominate, questa cura in realtà non esiste. Perciò oltre a quegli antisettici generali, la cui efficacia è comprovata e che non hanno azione nociva sulla funzione renale, ci si contenterà di prescrivere un'alimentazione leggera, nella quale la dieta lattea deve rappresentare la parte principale. Il latte sarà preferito a qualsiasi altro alimento, perchè favorisce la diuresi, è sufficientemente nutritivo, e viene più facilmente sopportato di altre sostanze dai febbricitanti e dagli individui in preda a malattie infettive.

Seguendo queste norme possiamo attendere senza inquietudini la risoluzione naturale della nefrite, perchè la nutrizione è assicurata. Però non dobbiamo

dimenticare che se l'uremia può essere la conseguenza diretta dell'affezione renale, è ancor più da temersi nelle malattie infettive nelle quali l'effetto delle tossine proprie di ciascuna infezione viene ad aggiungersi ai disturbi prodotti dalla ritenzione dei veleni normali dell'organismo. Nel tifo e nel colèra saremo adunque autorizzati a liberare l'intestino dai prodotti di fermentazione che vi si accumulano ed il cui continuo assorbimento costituisce un vero pericolo. Si potrà anche tentare di neutralizzarli coi comuni disinfettanti intestinali.

A misura che la nefrite si individualizza, le regole riguardanti la cura diventano più urgenti. Nelle *nefriti subacute* il cui tipo più completo è rappresentato dalla nefrite scarlatinosa e nella nefrite *a frigore* (1) possiamo avere da lottare contro accidenti uremici o soltanto contro il progredire dell'infiammazione. Il periodo febbrile di queste nefriti è talmente fugace che non riesce in generale necessaria alcuna cura. Nella grande maggioranza dei casi gli ammalati ricorrono al medico quando comparisce l'anasarca accompagnato da abbondante albuminuria. L'interrogatorio deve avere per iscopo di determinare il più esattamente possibile l'epoca a cui risale l'inizio dell'affezione. Gli ammalati si lagnano abbastanza spesso di dolori sordi e continui alla regione lombare, ed è a questi dolori che i medici vecchi rimediavano colla rivulsione per mezzo di vescicanti, abbandonati in seguito, con senapismi, ventose secche e scarificate. Questo ultimo procedimento provoca talvolta un qualche miglioramento, e non presenta inconvenienti di sorta, anche se applicato con un po' di rigore, ove l'ammalato non sia troppo debole. Nei casi di nefrite scarlatinosa si potrà avere vantaggio da un salasso che dovrà farsi presto ed abbondante ove minaccino sintomi uremici; ritorneremo sull'argomento.

La vera cura da opporre allo svolgersi ed all'aggravarsi dell'infiammazione renale è costituita dal *regime latteo.* Il quale è applicabile, si può dire con certezza, nelle nefriti subacute e specialmente nella nefrite scarlatinosa. Ai vantaggi dei quali abbiamo già tenuto parola, che sono quelli di un'alimentazione sufficiente, il regime latteo ne offre molti altri; esso è il regime più favorevole alla risoluzione del processo infiammatorio renale. La quantità di acqua eliminata provoca una diuresi spesso abbondante, mentre nei giorni precedenti le urine erano scarse; molto rapidamente gli edemi sono assorbiti o diminuiscono, ed il valore dell'albumina subisce una curva parallela. Queste favorevoli modificazioni si osservano specialmente nell'albuminuria da gravidanza, nella quale si può vedere l'albumina decrescere in pochi giorni da 8 o 10 grammi a 0,60, 0,50 grammi nelle 24 ore ed anche scomparire del tutto. Benchè meno grandi, queste oscillazioni non sono eccezionali nella nefrite scarlatinosa.

Nelle nefriti acute e nella scarlatinosa non vi ha, per così dire, nessuna contro-indicazione alla dieta lattea; la sola obbiezione che potrebbe farsi può essere quella del disgusto che prova l'ammalato o dei disturbi digestivi che tale regime potrebbe provocare. Ma, prima di rinunciare a questa cura così utile, converrà ricordare che il latte diventa molto più facile a digerirsi quando sia mescolato con un'acqua alcalina o con un'acqua da tavola. Se la dieta lattea è un'eccellente risorsa terapeutica, se il latte dev'essere considerato come l'alimento per eccellenza nelle nefriti acute, ciò non pertanto ha dei seri inconvenienti. Passato il periodo pericoloso della malattia, non vi ha vantaggio

(1) In queste nefriti possiamo trovarci nella necessità di istituire fin dall'inizio una cura specifica, una terapia patogenetica, questo specialmente nelle localizzazioni renali della malaria e della sifilide.

alcuno per l'ammalato a continuarne l'uso. Si cadrebbe in errore ove si credesse che questa dieta potesse essere continuata indefinitamente. Nei limiti, nei quali decorre la nefrite scarlatinosa, durante cioè un mese o sei settimane, non si può interrompere tale cura; gli ammalati si trovano nelle migliori condizioni per non ritrarne vantaggio. Essi, inoltre, debbono stare nel più assoluto riposo e, per assicurarci di ciò, converrà costringerli al letto. L'esperienza dimostra che la stazione eretta e l'esercizio sono in questo periodo della nefrite una causa di ritardo nella guarigione. Il riprendere troppo per tempo un lavoro faticoso, le passeggiate, le fatiche o l'esposizione al freddo sono cause di prolungamento della malattia, provocano delle ricadute e conducono a poco a poco l'affezione allo stato cronico.

Trovandoci in presenza di una nefrite a *lungo decorso* o di una *nefrite primitivamente cronica* la condotta che dobbiamo tenere riguardo alla dieta lattea è alquanto diversa. Di fatti, vedremo che dopo poche settimane la cifra dell'albumina diventa fissa e che lo stato generale dell'ammalato non migliora. Se l'ammalato resta in casa sarà ben presto obbligato a tenere il letto od almeno il decubito orizzontale, non potrà fare nessun lavoro senza provare stanchezza, la stazione eretta gli sarà ben presto impossibile e sentirà il bisogno di ricorrere ad una dieta più corroborante. Di fatti, si comprende di leggeri senza bisogno di insistervi più a lungo, come le circostanze sono affatto diverse di quanto nol siano nel caso di nefriti a decorso acuto. In queste il latte agisce non quale vero medicamento, ma come alimento di facile digestione, come un alimento, i cui residui scarsissimi non irritano il rene in modo che può accettarsi come vera l'opinione di Dickinson, il quale sostiene che il miglior regime nelle infiammazioni del rene è costituito da una *dieta leggera* con abbondanti bevande. È bensì vero che egli a questo regime aggiungeva delle sostanze che attualmente consideriamo come inutili se non nocive e specialmente il brodo leggero o the di bue in quantità sufficiente. Questi brodi contengono sali in abbondanza e sostanze estrattive che possono irritare il rene già ammalato. Ora per tutta la durata delle *nefriti acute* il solo pericolo da evitare si è la fatica del rene, l'aggravarsi delle lesioni glomerulari e delle cellule ghiandolari, altrimenti non tardano a manifestarsi i sintomi uremici. Il latte, alimento leggero, così utile forse perchè insufficiente (Bouchard) [ed alcalino (S.)], permette di sostenere l'ammalato esonerando il rene da un sovraccarico di lavoro agevolandone così il ristabilirsi della sua funzione nel tempo più breve. La quantità delle urine aumenta, mentre la cifra dell'albumina si abbassa e questi due termini, a misura che il miglioramento progredisce, decorrono in senso inverso l'uno all'altro. È affatto eccezionale il non osservare, nel decorso di una nefrite acuta o appena un po' prolungata in via di miglioramento, che l'albumina non decresca rapidamente. Questa scomparsa può considerarsi come costante non appena l'ammalato sia perfettamente ristabilito.

Si è fondandosi su questa legge di osservazione così frequente che molti clinici prescrivendo il regime latteo hanno creduto lottare contro l'albuminuria. Sappiamo al presente che ciò non è vero e che le nefriti possono guarire senza un regime così esclusivo; le infrazioni alla regola sono numerosissime. Così, nel periodo di stato della degenerazione amiloide, le urine sono spesso abbondanti e nello stesso tempo contengono grande quantità di albumina; ciò non pertanto quasi tutti gli autori sono concordi nel consigliare in quest'affezione una dieta molto corroborante. E ciò perchè i glomeruli parzialmente ammalati lasciano ancora passare l'acqua ed i sali, mentre gli epitelii bastano

all'elaborazione delle sostanze estrattive. Di più, la degenerazione amiloide è sostenuta da affezioni con tendenza alla cachessia, la cui permanenza è causa di aggravamento progressivo delle lesioni. Lottando contro la discrasia si spera a ragione di evitare e forse anche far scomparire questo stato di debolezza progressiva, e perciò non ci lasciamo influenzare dalla presenza di una certa quantità di albumina. Per contro, in due affezioni del rene nelle quali spesso manca l'albumina, l'atrofia renale e la degenerazione cistica, mal ci apporremmo se, fondandoci su tale mancanza, facessimo una prognosi favorevole. Abbiamo già detto come in pochi giorni, talvolta in poche ore l'insufficienza renale può essere completa e definitiva. L'albuminuria, adunque, non ci dà il coefficiente della gravità dell'affezione; non è contro di essa che dovremo lottare, ma si dovrà cercare con questo segno di indagare quale sia lo stato corrispondente dei reni.

A questa opinione si potrebbe obiettare che se la situazione è qualche volta irta di pericoli pur mancando l'albuminuria, pure è sempre inquietante quando questa persiste, e che in ogni caso la presenza di albumina nelle urine indica una lesione renale in via di sviluppo. Però, se dopo avere eliminato tutti i casi possibili di albuminuria fisiologica compatibili, come è noto, con una salute apparentemente eccellente, ci troviamo in presenza di un'albuminuria di origine certamente renale, resta ancora da vedere se possiamo ottenere qualche vantaggio dal regime latteo prolungato indefinitamente. Ora, e lo ripetiamo, l'uso del latte ha specialmente quale principale indicazione di ridurre al minimo la quantità dei materiali escrementizi che il rene deve elaborare e di permettere a quest'organo, che si fa lavorar poco, di riparare col riposo le lesioni cui è soggetto. Quando le nefriti hanno superato il periodo acuto e sono passate allo stato cronico, la situazione cambia. Non tutte le parti dell'organo, come risulta dall'esame anatomico, soffrono allo stesso modo: accanto a canalicoli e glomeruli distrutti od in via di distruzione, vi hanno regioni del rene, nelle quali le lesioni sono appena accennate. In questo stadio pare non si abbia da temere l'ostruzione subitanea capace di compromettere all'improvviso la diuresi, e l'insufficienza renale non potrebbe essere determinata che da un'affezione intercorrente. L'albumina riscontrata nelle urine proviene senza dubbio dalle regioni ammalate, ma nei due organi rimangono delle parti sane di una estensione sufficiente per l'elaborazione giornaliera delle scorie urinarie. Perchè adunque, in questi casi, imporre all'ammalato un regime debilitante che lo mette nell'impossibilità di sopportare un'occupazione qualsiasi e lo fa cadere in uno stato anemico senza nessun profitto?

L'osservazione quotidiana ci permette di confermare queste considerazioni in apparenza forse un po' speculative. Dopo aver curato gli ammalati colla dieta lattea assoluta, molti medici furono obbligati a sospendere tale regime rigoroso per due motivi: il primo, perchè intervennero talvolta dei gravi sintomi gastrici od intestinali, quali dispepsia, anoressia invincibile, diarree ribelli e, fatto non meno importante, un'assoluta ripugnanza per tal genere di alimentazione. Dopo molte prove si venne a conoscere che la dieta mista opportunamente regolata evita ogni pericolo che dapprima si temeva, e si può dire che al presente questo regime sembra il più razionale.

Quando si fa passare bruscamente un ammalato dal regime latteo ad un'alimentazione abbastanza abbondante si osserva spesso un aggravamento dell'albuminuria, anzi, talvolta se questo cambiamento di regime avviene senza precauzioni, le urine diminuiscono e ricompaiono gli edemi. Ma nel decorso

delle nefriti croniche ad albuminuria mediocre, 3, 4 grammi nelle 24 ore, con urine abbondanti, il passaggio dal regime latteo assoluto ad una dieta leggera composta di pane, latte, legumi, burro ed intingoli zuccherati non produce quasi mai il più piccolo inconveniente. Nel primo e nel secondo giorno del cambiamento di regime l'albuminuria può subire un leggero aggravamento, ma ben presto la quantità si riduce alla cifra abituale e tutto rientra in ordine. Lo stesso non accade se si permette l'uso di certe sostanze ricche di sali come il brodo o gli estratti di carne: l'aggravamento dell'albuminuria determinato da questo alimento è generalmente molto forte. D'altra parte, il regime misto può essere variato moltissimo e comprendere delle carni leggiere e dei pesci fini. Questo genere d'alimentazione può permettere all'ammalato di riprendere le sue forze e di applicarsi ad occupazioni che non richiedono troppa fatica muscolare.

Si resta sorpresi come talvolta delle nefriti migliorino malgrado tale regime in apparenza troppo irritante. Se le opinioni al proposito sono diverse, ciò succede perchè i casi non sono tutti affatto simili. Difatti, vediamo degli ammalati nei quali l'affezione non sembra modificarsi affatto qualunque sia il regime prescritto, nè l'alimentazione nè il lavoro faticoso pare influiscano sul valore dell'albumina emessa. Alcune di queste nefriti furono ritenute nefriti parziali, non tutte sono curabili, ma qualcuna può guarire completamente.

Può il regime misto essere seguìto indefinitamente senza pregiudizio pegli ammalati? Se l'*albuminuria* non si aggrava, se le urine vengono eliminate in quantità sufficiente possiamo senza tema di sorta lasciare le cose come sono, salvo a ritornare ad una dieta più ristretta od al regime latteo assoluto, non appena si osservi un aggravamento dell'albuminuria e le urine diventino scarse e più oscure. In questi casi ci troviamo nelle condizioni identiche a quelle che caratterizzano le nefriti acute e per evitare l'inpervietà renale converrà regolare il regime.

Nei periodi di riacutizzazione infiammatoria, del ritorno di una nefrite, o dell'aggravarsi di un'atrofia renale, se le urine emesse sono in quantità discreta, ad esempio circa 1000 grammi, abbiamo due mezzi per assicurarci dell'integrità dei reni. 1° Coll'esame chimico si determina la quantità di urea emessa nelle 24 ore tenendo conto del regime cui fu soggetto l'ammalato; 2° coll'esperimento si stabilisce il coefficiente tossico dell' urina. Se questi due fattori diminuiscono parallelamente, saremo autorizzati a concludere che il rene è insufficiente e che si approssima l'uremia. Ma questi esami non sono possibili che in certi periodi del decorso delle nefriti acute, nei momenti di riacutizzazione delle croniche e negli ultimi stadii delle atrofie renali. Ci esporremmo a gravi errori se credessimo esistere una scala delle tossicità la quale permetta di misurare giorno per giorno la limitazione dell'emuntorio renale. Tutti gli autori, da Bartels in poi, notarono che abbastanza spesso negli ultimi stadii delle atrofie renali, essendo conservato l'appetito, l'urea eliminata era in quantità sufficiente; in tali casi, gli ammalati non accusano malessere alcuno. La ragione di quest'apparente contraddizione trovasi in questa nozione bene assodata che i reni ammalati contengono per lungo tempo ancora della sostanza attiva per l'elaborazione quotidiana dei prodotti di disassimilazione.

Da quanto dicemmo emerge che il regime latteo assoluto non può essere considerato come alimentazione indispensabile in tutte le nefriti in via di sviluppo; è però il regime da preferirsi quando accenni a manifestarsi l'insufficienza renale. Ne risulta che durante una nefrite lo si potrà prescrivere con

molto vantaggio in ogni riacutizzazione del processo non appena la funzione renale venga compromessa. Questo genere di cura è troppo prezioso in tali casi perchè lo si debba usare senz'altro nei periodi di tolleranza, correndo così il pericolo di nauseare l'ammalato e di alterarne le funzioni digerenti.

Questo metodo di trattamento, benchè sia il più efficace di quelli di cui possiamo disporre, pure fallisce come ogni altro, tanto nelle nefriti croniche quanto nelle acute, se la funzione del rene è irrimediabilmente spenta. Giacchè, oltre i casi, nei quali interviene in modo brusco e senza prodromi l'uremia, i disordini gastrici ed intestinali sono arrivati ad un grado tale che nessun alimento viene più tollerato, i vomiti si alternano colla diarrea, l'inappetenza è assoluta ed ogni ingestione di liquido costituisce una vera fatica per l'ammalato. Il prescrivere un regime in queste circostanze è una pura derisione, conviene agire più in fretta e liberare sul momento l'organismo dalle scorie circolanti provocando una rilevante diaforesi, scariche alvine abbondanti o meglio ancora col praticare un salasso *larga manu*.

Vi ha un'altra indicazione importante della cura lattea. Ci troviamo talvolta in presenza di albuminurici la cui storia è difficile a ricostruirsi, non si può stabilire a qual epoca risalga la loro affezione e perciò riesce impossibile determinare se sia curabile colla dieta lattea. Se l'ammalato è di media età ed è robusto, si ha l'indicazione per tentare il regime latteo che sarà continuato per un mese almeno o sei settimane al massimo. Qualche volta si otterrà un miglioramento notevole dei sintomi e la pressochè completa scomparsa dell'albuminuria. Se, malgrado questo tentativo, non si osserva alcun cambiamento, sarà inutile prolungare tale regime, si dovrà ritornare alla dieta mista che si alternerà ogni tanto con periodi di riposo nei quali il latte costituirà la base dell'alimentazione.

Abbiamo già detto come nel regime misto al latte si aggiunge del pane, del burro, dello zucchero, dei feculenti, dei legumi verdi, delle minestre magre, delle carni bianche, frutta, dolci e, finalmente, delle uova.

L'opportunità di un'alimentazione *con uova* fu ed è ancora molto contestata. I medici che le prescrivono si basano su antiche esperienze di Stokvis ripetute poi da molti autori, le quali dimostrano che l'iniezione intravenosa di albumina d'uovo determina sempre albuminuria negli animali. L'albumina dell'uovo passa nelle urine ove si può svelare colle sue reazioni speciali. Però non succede certamente lo stesso per le uova ingerite per la via stomacale. Non si può *a priori* ammettere che esse non subiscano una certa digestione anche quando vengono ingerite crude. Molte esperienze furono praticate in proposito. Senator, Lehmann, Stokvis, Creite Coats, d'Arcy-Power credono che quest'albumina attraversi il glomerulo, Lauder-Brunton, citato da Grainger-Stewart, non potè rendere albuminurico sè stesso mangiando 6 uova fresche in una volta e non provò che una violenta cefalea. Maguire risentì i medesimi sintomi ma senza ottenere l'albuminuria in seguito all'ingestione di 12 bianchi d'uovo; gli stessi risultati negativi ottenne Dobradin dopo aver mangiato 19 uova in 36 ore. Grainger-Stewart ripetè queste esperienze su quattro ammalati, un atassico, un cardiaco, un uomo di salute discreta ed un coreico. Ai tre primi somministrò 9 o 10 uova fresche al giorno per tre, sette e nove giorni; in tutti i casi osservò albuminuria generalmente verso il secondo od il terzo giorno, che poi scomparve in sul finire dell'esperienza. L'albumina contenuta nelle urine è sempre scarsa e non è costituita da ovi-albumina ma da sierina. Per ciò la teoria dell'assorbimento dell'albumina d'uovo non modificata nel sangue ed emessa dai reni deve essere abbandonata (Grainger-Stewart). Lawenmeyer da parte sua somministrò

6 uova cotte a quattro albuminurici, dei quali tre erano affetti da degenerazione amiloide ed uno da rene cardiaco, senza aver trovato il minimo cambiamento nel valore dell'albumina emessa colle urine.

Da queste poche citazioni si può concludere che, malgrado la loro relativa innocuità, le *uova crude* non debbono essere prescritte agli ammalati affetti da nefrite; ma che, per contro, le uova cotte possono senza inconvenienti far parte dell'alimentazione dei nefritici, salvo il caso in cui le funzioni digerenti sono in cattivo stato.

Tutti, invece, sono d'accordo nel riconoscere l'inutilità ed i pericoli di un'alimentazione troppo abbondante, della quale gli ammalati non hanno nessun bisogno. Finchè sono ancora sotto l'azione di una ricaduta, non debbono esporsi ad un aggravamento della malattia determinato dalla fatica o da un eccesso di lavoro; un'alimentazione leggera sarà per loro bastevole. Riassumendo, adunque, vediamo che nel periodo di stato delle nefriti, gli ammalati sono in uno stato di equilibrio instabile, e che l'alimentazione deve essere da una parte sufficiente per sostenerli e dall'altra abbastanza leggiera da risparmiare la funzione sempre difettosa del rene. In poche parole, potrebbe dirsi che gli albuminurici debbono essere sottoposti alla dieta delle persone costrette al riposo, ed obbligate a non fare sforzi nè subire alcuna fatica. Tutte queste prescrizioni, come si vede, sono concordi, giacchè un'alimentazione ben regolata ed il riposo riducono al *minimum* la quantità delle scorie organiche provenienti sia dalla digestione, sia dalle combustioni interne. L'ammalato affetto da nefrite cronica ha bisogno, se vuol vivere, di aversi continui riguardi.

Abbiamo detto precedentemente che le funzioni digerenti si mantengono molto più a lungo normali nelle atrofie croniche del rene di quanto non succeda nelle nefriti acute e nelle nefriti prolungate dovute al freddo, alla scarlatina od a qualsiasi altra affezione appartenente allo stesso gruppo eziologico. La pratica quotidiana conferma questa nozione e dimostra inoltre che il regime ordinario e quello abbondante, sopportati per lungo tempo e senza molestia nel primo caso, determinano talora notevoli disordini nel secondo. Si è specialmente per la degenerazione amiloide che la maggior parte degli autori non sono tanto esclusivi. Grainger-Stewart è partigiano della dieta corroborante che non gli sembra controindicata dallo stato dei reni, benchè i loro vasi ammalati permettano il passaggio dell'albumina più rapido di quanto non avvenga attraverso a reni in via d'atrofia. Si è anche in questa forma che furono consigliati i ricostituenti, i preparati ferruginosi, i vini poco alcoolici e ricchi di tannino.

Per contro, e di regola generale, saranno vietate le bevande fermentate o molto ricche di alcool; fra i liquidi, tutte le acque minerali che hanno proprietà diuretica ben sicura potranno essere raccomandate con vantaggio, il vino bianco sarà preferito al rosso, la birra leggiera alla forte. Tutte queste bevande potranno ogni tanto essere sostituite dal the leggiero preso specialmente durante il pasto.

Tutti i clinici si accordano al presente nel raccomandare agli ammalati le più rigorose *precauzioni igieniche.* Tutti sanno dell'azione funesta del freddo e della sua importanza nel ritorno e nell'aggravamento delle riacutizzazioni delle albuminurie. Per evitare ogni pericolo, gli ammalati di nefrite debbono badare ai loro vestiti, all'abitazione, e scegliere per luogo di residenza, ove possano, di inverno un clima caldo e secco; l'esperienza dimostra che nella stagione calda gli ammalati osservano quasi sempre un grande miglioramento

nel loro stato. Per evitare il freddo ed abituare la pelle ad una funzione regolare si propose l'uso delle frizioni generali di tutto il corpo; è preferibile farle a secco e non con molta forza per non determinare un eccitamento troppo forte del quale potrebbe risentirsene il rene. Però, riuscirebbe ancor più nocivo il costringere gli ammalati al riposo assoluto salvo nei parossismi dell'affezione. Nel periodo di compenso, l'esercizio molto moderato, le passeggiate che non affatichino, il soggiorno in campagna od in certe stazioni termali, modificano di molto la nutrizione con grande vantaggio della funzione del rene che si esercita su sostanze escrementizie più ridotte. Secondo C. Albutt, il riposo cerebrale sarebbe altrettanto utile quanto il muscolare.

Si possono proibire agli ammalati alcuni alimenti la cui azione sul rene sembra troppo irritante, quali gli spinacci, l'acetosella, il rapontico usato in Inghilterra, i pomidoro, le melanzane, gli asparagi. Grainger-Stewart ebbe risultati dubbii pel formaggio; per contro, trovò parecchie persone abbastanza sensibili a certi alimenti, quali le noci, e perciò le sopprime completamente dal regime alimentare. Lo stesso dicasi delle sostanze fermentate od in via di decomposizione, quali le conserve di pesci e la selvaggina frolla.

Per lo stesso motivo ed ancor più a ragione si sorveglierà attentamente l'uso dei *medicamenti* e specialmente dei narcotici. Todd pubblicò un caso di avvelenamento per polvere del Dower; Cornil, Charcot, Dickinson descrissero casi di intolleranza per i preparati di oppio; Bouchard, a proposito di due casi di morte provocati da una cura mercuriale, fece rilevare i pericoli che presenta l'uso di certi medicamenti nel periodo di stato delle nefriti e più tardi insistette sull'incompleta eliminazione degli alcaloidi. Chauvet (1), studiando anch'egli tale questione, richiamò l'attenzione sulla prudenza colla quale bisogna somministrare il solfato di chinina, il bromuro e il joduro di potassio, l'acido salicilico (2), l'oppio e l'atropina. Per tutti questi medicamenti, la quantità eliminata colle urine è molto minore e l'eliminazione di esse richiede un tempo più lungo.

Si è nel periodo di compenso che Grainger-Stewart usa volentieri quale diuretici l'acetato ed il tartrato di potassio insieme con le sommità di ginepro e la digitale. Egli raccomanda anche con insistenza l'olio di ginepro. Questi medicamenti sono controindicati non appena si manifesti insufficienza renale.

Guilbert ed Hahn, Rayer, Corlieu credettero dimostrare l'impermeabilità dei reni per le sostanze odoranti. De Beauvais concludeva dalle sue ricerche che la mancanza d'eliminazione della trementina fosse un sintoma patognomonico della malattia di Bright. Potremmo appoggiarci su questa particolarità quando siamo in dubbio a prescrivere un medicamento pericoloso; ma essa non venne confermata da ricerche più recenti (Fürbringer).

In quanto al joduro di potassio crediamo con Bartels, per averlo usato spesso e per lungo tempo ed a dosi abbastanza alte, che esso non presenti nessun inconveniente. Pur ammettendo che esso non abbia alcuna azione ben dimostrata sull'atrofia renale progressiva, pure può essere con molto vantaggio somministrato nella nefrite sifilitica. È un medicamento prezioso e se non ha proprietà terapeutiche incontestabili lo si può somministrare ogni tanto per saggiare il grado dell'alterazione renale, giacchè si elimina molto presto e

(1) Chauvet, Du danger des médicaments dans les lésions rénales; Thèse de Paris, 1877.

(2) Signorina G. Chopin, Élimination de l'acide salicylique suivant les divers états du rein; Thèse de Paris, 1889.

sempre in proporzione pressochè eguale. Se troviamo che viene pochissimo eliminato dall'organismo, possiamo esser sicuri che il rene è già gravemente compromesso.

B. — Cura medicamentosa.

Malgrado tutte le cure di cui l'ammalato si circonda, malgrado l'eccellenza del regime latteo e della alimentazione leggiera, l'ostruzione del rene diventa completa e vengono in scena i sintomi dell'insufficienza renale. I veri accessi uremici non si manifestano che più tardi; per qualche tempo ancora potremo tentare, non più soltanto col regime latteo, ma con una cura medicamentosa, di ristabilire l'uropoiesi ed evitare le più gravi complicazioni. Questo periodo di insufficienza si manifesta clinicamente con parecchi sintomi che, per ordine di importanza, sono: diminuzione della quantità dell'urina escreta, edemi ed anasarca e, in seguito, disturbi dell'apparato digerente. Se gli ammalati vengono lasciati a loro stessi e senza cura, l'organismo, sino ad un un certo punto, compensa questo stato di inferiorità del rene. E ciò avviene per l'ipertrofia del cuore. Sappiamo che il cuore lotta con maggior vantaggio nelle atrofie lente, perchè ha campo ad abituarsi a queste nuove condizioni di ambiente, e perchè l'ostacolo determinato dal restringimento progressivo del filtro renale non è fin dal principio troppo grande. Però anche nelle nefriti acute e subacute tale ipertrofia non manca, ciò che possiamo affermare basandoci sui caratteri del polso. È però anche vero che si ha quasi sempre dilatazione del cuore perchè la resistenza che quest'organo deve vincere è fin dal principio troppo grande. Nelle atrofie renali progressive, come fanno notare Lecorché e Talamon, l'azione compensatrice del cuore è sempre in giuoco, giacchè l'ostruzione progredisce incessantemente, donde le ipertrofie enormi che si osservano nell'ultimo periodo. In questa lotta il cuore non può indebolirsi senza che ne venga compromessa la funzione renale, non appena la tensione del polso diminuisce, e si trova inferiore alla norma, il cuore è forzato, l'atonia del muscolo e la dilatazione dei ventricoli succedono all'ipertrofia. Una volta rotto l'equilibrio, ne risulta un complesso morboso nel quale i fenomeni d'asistolia hanno la loro importanza, ma in cui, per la debolezza del cuore, la secrezione urinaria può essere talmente diminuita che gli accidenti uremici prendono il sopravvento. Si è in queste circostanze che si determinano le eliminazioni compensatrici e vicarianti, le quali esercitano il loro contraccolpo sullo stomaco, sull'intestino, sul polmone ed, in ultimo, sulla pelle.

Se queste considerazioni di fisiologia patologica sono esatte, come ci autorizzano a crederlo molti fatti, ne risulta che, nel decorso delle nefriti croniche, possiamo avere delle indicazioni terapeutiche in rapporto con tale funzione compensatrice del cuore. L'*astenia cardiaca* può essere combattuta con medicamenti appropriati, quali la caffeina e specialmente la digitale. Molti medici, fondandosi sopra esempi sgraziatamente veri, rifuggono al presente da questi preparati pella tema di intossicazioni consecutive. Indubbiamente non è prudente intervenire in tutti i casi nei quali è rotto l'equilibrio fra il cuore e la funzione renale. Se con un esame scrupoloso dell'ammalato ci si persuade che le lesioni del rene sono troppo estese, converrà avere fidanza solo nel regime latteo ed attendere l'occasione propizia per un'indicazione più opportuna. Ma se i sintomi sono dovuti in gran parte allo stato del cuore ed il rene

pare sufficientemente permeabile (abbiamo già detto che vi hanno mezzi per assicurarcene) sarebbe un errore non ricorrere ai rimedi cardiaci. I diuretici non hanno tutta l'influenza disastrosa che loro si attribuisce, di aggravare cioè l'infiammazione renale; la digitale può essere considerata contemporaneamente come tonico cardiaco e come diuretico non irritante dei migliori. Questo rimedio, dice Grainger-Stewart, non fa mai aumentare la quantità d'albumina nelle urine quando lo si somministra in dosi medicamentose, e spesso provoca una diuresi delle più attive. Non è forse già noto che, nella congestione cardiaca, questo medicamento fa scomparire l'albuminuria colla più grande rapidità? Pochissimo tempo dopo la sua somministrazione, le contrazioni del cuore si fanno più energiche, le urine aumentano, gli edemi si diminuiscono; questi cambiamenti si osservano tanto nell'anasarca da nefrite che negli edemi delle malattie di cuore. Il pericolo della digitale non si spiega che coll'insufficienza dei dati anamnestici e coll'ignoranza della permeabilità renale. Alla digitale, il cui uso è limitato ai casi dei quali abbiamo parlato, potremo sostituire lo strofanto, la sparteina, la convallaria, la caffeina e talvolta anche gli stimolanti diffusibili, come l'etere; di tutti questi medicamenti il più attivo e meno pericoloso è senza dubbio la caffeina. [Rossbach consiglia in certi casi la nitroglicerina, Bozzolo il nitrito d'amile, che secondo le osservazioni di Mya, produce aumento nella diuresi e nell'eliminazione di acido urico (S.)].

Il latte somministrato contemporaneamente dovrà essere diluito con acque alcaline a base di soda (bicarbonate); si eviteranno i sali di potassio, diuretici indubbiamente potenti, il cui uso deve essere riservato ai periodi di tolleranza o quando il rene non è più congesto. La ritenzione di questi sali nel sangue aggraverebbe i fenomeni uremici, l'ostruzione del rene, ed aumenterebbe la fatica del cuore. Per la stessa ragione si vieterà in questo periodo un'alimentazione troppo abbondante perchè determinerebbe un aumento della pressione sanguigna ed un lavoro esagerato da parte del rene e del cuore (Lecorché e Talamon).

Rayer credeva poco nei *diuretici* e rimaneva sorpreso della fiducia che loro accordava Christison; però soggiunge che osservò più volte modificarsi l'urina in modo favorevole, diminuire l'idrope od anche scomparire completamente negli ammalati, ai quali aveva somministrato da quattro a dodici gocce di tintura di cantaridi in emulsione; è un rimedio incerto, dice questo autore, che potrebbe riuscire pericoloso se usato da persone inesperte. Per confortare tale suo detto Rayer cita cinque casi di Wells, nei quali la dose della tintura fu portata fino a 30, 50 e 60 gocce nelle 24 ore. In tre casi si osservò un notevole miglioramento, in uno si ebbe scomparsa dell'albumina, in due altri l'uso del rimedio rimase senza effetto.

Certamente, questo metodo di cura non è consigliabile e, da quanto al presente è a nostra conoscenza circa l'azione della cantaridina, lo si potrebbe dire temerario; sarebbe però un giudizio precipitato condannarlo senz' altro e dichiarare che non può in nessun modo giovare. Affatto recentemente Lancereaux ha di nuovo richiamato l'attenzione sul suo uso. *A priori* non si capisce l'indicazione di tale cura in una nefrite già inveterata, si comprende meglio l'azione della cantaride in una nefrite subacuta, come stimolante dell'attività del rene senza arrivare alla vera infiammazione, permettendogli così di liberarsi dei prodotti che l'ingombrano e forse anche di risvegliare l'attività degli epitelii con una specie di irritazione sostitutiva. Tutta la questione sta nell'usare la cantaride in dosi terapeutiche. Riassumendo, possiamo concludere con Rayer

che la si deve impiegare colla massima circospezione e che, prima di prescriverla, conviene stabilirne le indicazioni.

Rayer consigliava anche il decotto di rafano selvaggio, e questo gli sembrava il migliore dei diuretici: l'idrope diminuisce, e qualche volta scompare affatto, ma molti suoi ammalati furono obbligati ad abbandonarne l'uso pel suo cattivo sapore e pella sua azione irritante sullo stomaco. Gli altri diuretici sono poco usati e meritano di essere appena ricordati. Bright consigliava la scilla, alla cui azione Rayer non credeva; preconizzata di nuovo da Hirtz, cadde definitivamente in disuso come troppo irritante pel rene (*a*).

Contemporaneamente ai diuretici od in mancanza di essi, fu molto vantato l'uso dei *diaforetici* e, specialmente, dei bagni a vapore. Con questo mezzo si sperò di trovare nella pelle una via di scarico dei prodotti ritenuti nel sangue ed evitare così, per qualche tempo, gli accidenti più pericolosi; si credeva pure di poter in tal modo fare scomparire l'edema. L'esperienza ha confermato le previsioni. Rayer coi bagni a vapore, Bartels coi bagni caldi ottennero dei successi talvolta molto rimarchevoli. Bartels raccomanda i bagni a 40°: conviene farvi stare l'ammalato almeno per un'ora, poi avvolgerlo in coperte di lana in un gabinetto prossimo alla stanza dell'idroterapia in modo da farlo traspirare ancora per qualche ora. Questo autore critica l'uso dei bagni a vapore che producono un riscaldamento considerevole di tutto il corpo e qualche volta un vero stato di adinamia. Perciò Bartels è specialmente partigiano dei *bagni di aria calda detti bagni romani* [o russi, o turchi], sempre meglio sopportati, coi quali si ottiene abbondante diaforesi e la cui temperatura può essere elevata senza produrre grandi inconvenienti. Il clinico di Kiel dice di aver osservato in certi paesi una pratica che dimostra la fiducia popolare nell'efficacia della diaforesi nella cura delle idropisie. Gli ammalati anasarcatici erano immersi fin sotto le braccia in un sacco pieno di farina di fagiuoli. La pelle in contatto colla farina era per questo fatto mantenuta in uno stato di continua traspirazione; sotto l'influenza di questa medicazione, la secrezione urinaria, invece di diminuire, aumenta, il peso specifico dell'urina si abbassa e la quantità di albumina emessa è meno considerevole. Rosenstein condivide l'opinione di Bartels; secondo quest'ultimo, se si ha cura di provocare tutti i giorni sudori profusi, si può arrivare a guarire completamente i disturbi nutritizii dovuti all'infiammazione del rene. Fürbringer si dichiara partigiano di simile cura e descrive varii apparecchi ad aria calda; possono riuscire vantaggiose delle stufe in comunicazione col letto dell'ammalato, il quale tiene la testa completamente allo scoperto. Tale metodo usato con circospezione in qualcuno dei nostri ospedali non determina inconvenienti e rende veri servigi.

Alcuni clinici, fondandosi su idee forse un po' teoriche e sulle esperienze di Koloman Müller, tendono a credere che la derivazione cutanea contrasti l'eliminazione di acqua pei reni. Bartels e Fürbringer, per contro, insistono vieppiù nel confermare il ristabilimento del flusso urinario in seguito a questo metodo di cura. Prima di rinunciare ad un metodo di cura che pare abbia fatto le sue prove, conviene non attribuire ai bagni d'aria calda e secca gli accidenti quasi inevitabili inerenti all'uso dei bagni a vapore che, come si sa, si oppongono alla diaforesi ed elevano considerevolmente la temperatura. In ogni caso, Bartels stesso confessa che i bagni di aria calda sono molto preferibili agli

---

(*a*) [Non tutti gli autori hanno orrore per la scilla, la quale, al dire di Bozzolo, può in certi casi particolare rendere dei veri servigii. V. Bozzolo, Patologia e cura delle nefriti. Lettura al II° Congresso di Medicina interna; Roma, ottobre 1889 (S.)].

umidi fatti secondo il metodo di Liebermeister a 38° ed aumentati progressivamente fino a 42° (*a*).

La cura idroterapica fu ben presto sostituita dell'uso del jaborandi e dalle iniezioni di *pilocarpina*. Prectorius vanta molto questo medicamento: nei bambini egli ottiene la scomparsa delle convulsioni pochi minuti dopo una iniezione di gr. 0,005 a 0,01 di sostanza; questi buoni risultati furono confermati da Damaschino, Moussous e Hénoch. Tuttavia, secondo quest'ultimo autore, il numero degli insuccessi è maggiore di quello delle guarigioni; delle iniezioni di un centigrammo possono produrre vomiti ripetuti e sintomi di collasso. Per combattere i quali, Prectorius consiglia l'uso preventivo di cognac e di iniezioni sottocutanee di etere; Cadet de Gassicourt non oltrepassa nel bambino la dose dai 2 ai 5 milligrammi di sostanza attiva (*b*).

Le obbiezioni mosse ai bagni caldi ed alla pilocarpina per provocare la diaforesi furono risollevate contro i *purganti*. È certo che essi sono di uso più difficile e non trovano la loro indicazione, sempre incerta e temporanea, che negli accessi uremici. Un cattivo stato delle funzioni digerenti costituisce una controindicazione, e perciò i drastici saranno somministrati specialmente nei periodi iniziali delle nefriti acute, quando cioè l'intestino non presenta ancora alcuna lesione.

Siccome, dice Rayer, pur troppo spesso succede che malgrado l'uso dei purganti, dei diuretici e dei diaforetici l'idrope non solo persiste ma aumenta, lo scroto ed il pene diventano mostruosi, la pelle degli arti inferiori per eccessiva distensione si screpola, si arrossa e talvolta queste regioni sono invase da un flemmone erisipelatoso, per prevenire questi accidenti, furono consigliate l'*agopuntura*, le *punture* e *scarificazioni* colla lancetta. È con rincrescimento che sono obbligato a confessare che queste risorse sono ben tristi. Mi fu dato di osservare così di frequente che punture praticate colla lancetta e l'agopuntura furono, in questo genere di idropisia, il punto di partenza di flemmoni erisipelatosi, quando questi non esistevano, che non vi ricorsi mai che per prevenire tale infiammazione; e, quando questa esiste, solo mio

---

(*a*) [Io soglio con vantaggio impiegare i bagni a vapore che si applicano con un metodo semplice, in qualunque casa, senza bisogno di apparecchi speciali. L'ammalato, disteso nel letto, viene avvolto ignudo in una coperta di lana; da ciascun lato gli si pongono tre o quattro bottiglie piene di acqua calda, e poi si ricopre il tutto con un'altra coperta di lana. Può essere utile mettergli una vescica di ghiaccio in capo, o far precedere, in casi, rari per buona fortuna, nei quali non si ottiene la sudazione, un'unzione con olio caldo, o un bagno caldo della durata di pochi minuti: meglio è far bere al paziente qualche sostanza calda, un the con latte, ad es. Si lascia il paziente in tali condizioni 1/2 ora a due ore, a seconda dei casi; non mancano mai i sudori abbondanti.

È però da avvertire che, quantunque il bagno a vapore sia generalmente di azione benefica nelle nefriti, ciò non di meno non riesce sempre privo di ogni pericolo. Talora infatti si videro dei pazienti côlti improvvisamente, durante o subito dopo uno di tali bagni, da un attacco uremico grave ed anche letale; il fatto si spiega colla perdita grande di acqua, e l'assorbimento delle sostanze velenose in soluzione concentrata depositate nel cellulare sottocutaneo o nelle cavità, poichè questi inconvenienti si verificano specialmente negli ammalati con gravi edemi e versamenti cavitarii abbondanti. E per lo più è il primo bagno che è pericoloso, e che bisogna sorvegliare. Fuori di questi inconvenienti, generalmente rari ad osservarsi, il bagno a vapore riesce sempre utile nelle nefriti; sotto la sua azione si nota aumento della diuresi, e miglioramento progressivo del paziente (S.)].

(*b*) [Per mia esperienza personale, e per quello che ho visto fatto dagli altri, io sconsiglio affatto nelle nefriti l'uso della pilocarpina, la quale, per la sua azione sul cuore, può avere degli effetti talora irreparabilmente disastrosi, tanto nei bambini come negli adulti. Se non si riesce coi metodi comuni a provocare il sudore, ciò vuol dire che si tratta di un caso gravissimo, nel quale la pilocarpina non può che dare effetti dannosi (S.)].

malgrado mi decido a praticare l'agopuntura nei punti più lontani dalle parti infiammate.

Anche Bartels era contrario ad ogni intervento che considerava come inutile e pericoloso. E noi pure al presente la pensiamo allo stesso modo, giacchè, malgrado la perfezione dei metodi di medicazione, denudato il derma, è quasi impossibile mettersi al riparo dalle angioleuciti, dalle risipole e dai flemmoni. Se ci si decide a determinare uno scolo del liquido preferiremo i trequarti di Southey. Fürbringer dice di aver molte volte arrecato vantaggio a tali ammalati praticando ampie *scarificazioni* seguite da una rapida detumefazione e dall'uscita di una grande quantità di liquido; grazie alle precauzioni, di cui si circondava, egli non osservò mai complicazioni. Qualche volta sarà necessario svuotare la pleura, il peritoneo, forse anche il pericardio per evitare un pericolo imminente. Grainger-Stewart riferisce il caso di un uomo che dovè più volte assoggettarsi alla paracentesi addominale perchè era sul punto di morire asfissiato. Egli guarì completamente grazie a tale intervento; si hanno osservazioni concernenti casi i quali dimostrano che in seguito a paracentesi addominale [o a toracentesi anche ripetute] si ebbe un miglioramento manifesto e la malattia subì una certa sosta.

Tutti i metodi di cura descritti hanno per iscopo di ristabilire il flusso urinario o di sopperire all'insufficienza renale pelle vie derivative, che l'economia impiega naturalmente, quando si restringe il campo della depurazione urinaria; si è adunque prima di tutto una cura puramente sintomatica destinata a prevenire le complicazioni. Pel passato si sperava di guarire completamente la malattia e di provocare la cicatrizzazione delle lesioni renali portando direttamente a contatto dell'organo ammalato delle sostanze capaci di modificarla; si cercava, insomma, di guarire nella sua causa l'*albuminuria*. Una di tali sostanze, che furono più a lungo in voga per ottenere questo scopo, si è l'acido tannico. Volta a volta portato alle stelle, poi abbandonato, questo medicamento è usato senza convinzione e, sarà bene anche dire, senza successo. L. Brunton, [Cantani] ne parlano favorevolmente come del tannato di sodio; Ribbert, Mamminger, [Bozzolo] lo dimostrarono efficace nelle loro esperienze (Grainger-Stewart). Ribbert pretende di aver ottenuto i migliori risultati dall'arbutina, principio attivo dell'uva ursina, e dalla fucsina per l'addietro preconizzata da Bouchut, [riscontrata vantaggiosa in taluni casi da De Renzi (S.)]. Fothergill si dimostra molto scettico sul valore di tali sostanze credute moderatrici dell'albuminuria e si propone il quesito, se la perdita di albumina è sufficiente a mettere in pericolo la vita, e non crede che tale eliminazione possa essere influenzata dagli astringenti, ma soltanto dai preparati ferruginosi. Broadbent opina che dosi modiche di mercurio abbiano un'efficacia reale sulla scomparsa delle ultime tracce dell'albuminuria della nefrite acuta febbrile, [De Renzi ottenne vantaggi dal calomelano, come diuretico (S.)]; Saundby, sotto la direzione di Grainger-Stewart, ha fatto uno studio profondo sui medicamenti ritenuti frenatori dell' albuminuria, ed ha potuto convincersi che gli alcalini, gli astringenti, i benzoati, i tonici del cuore, la pilocarpina, la trementina, la fucsina, le cantaridi, il joduro di potassio, i preparati marziali ed i purganti non avevano azione alcuna sull'albuminuria. Rosenstein, W. Robert, Grainger-Stewart vengono alla stessa conclusione. Io ho potuto convincermi, dice Grainger-Stewart, con esperienze accurate che non possiamo ragionevolmente attribuire ad alcuna sostanza un'azione diretta a diminuire la perdita di albumina. Saundby riserva l'uso degli alcalini e del tannato di sodio nella

cura delle nefriti croniche; Lecorché e Talamon ritengono che il tannino e l'acido gallico, usato da Gubler, siano inutili nei periodi acuti; utili, invece, come tonici, nei periodi di debolezza e di cachessia. [Altri consigliarono pure il lattato di stronziana (S.)].

C. — Cura dell'Uremia.

I mezzi terapeutici rivolti alla cura delle nefriti sia acute che croniche possono fallire completamente, per cui non ostante le più accurate precauzioni e la più adatta alimentazione, insorgono i fenomeni uremici. Per lottare con vantaggio contro l'uremia minacciante nelle nefriti acute, conviene tenersi pronti per intervenire rapidamente ed energicamente. Se si tarda un po' nell'applicazione dei metodi efficaci, la vita dell'ammalato corre grave pericolo. Conviene sapere che si può riuscire utile con un salasso praticato opportunamente, aggiungendovi all'uopo la somministrazione di antispasmodici, tanto quanto colla prescrizione di solfato di chinina in un accesso di febbre perniciosa. Nelle nefriti subacute e specialmente nella scarlatinosa, l'oliguria e l'anuria preludiano abbastanza spesso l'uremia; in questo momento minaccia l'insufficienza renale. Una tale situazione critica può, come dimostrano molti casi, durare più giorni senza apparente pericolo per l'ammalato; ma vi ha un limite oltre il quale non conviene aspettare. In tale epoca bastano lievi modificazioni nel circolo intrarenale, perchè si ristabilisca il flusso urinario, o, per contro, che l'ingombro del rene diventi insormontabile e gli accidenti precipitino fino alla morte.

L'esperienza dimostra che è inutile ricorrere subito ai diuretici, ai diaforetici ed ai purganti, che già avremo usato certamente prima della comparsa dei fenomeni comatosi, eclamptici o dispnoici; un solo mezzo si impone ed è *il salasso*. Con questo si potrà forse guadagnare qualche ora prima di intervenire in altro modo, e qualche volta tale rimedio è abbastanza efficace per togliere definitivamente ogni pericolo. Il salasso deve essere abbondante, da 300 a 500 grammi, e, se gli accidenti non hanno ceduto, dovrà ripetersi il giorno stesso od all'indomani. Di tutte le forme di uremia, l'eclampsia è quella che viene meglio influenzata da questo intervento; non è raro osservare la scomparsa di ogni sintoma prima ancora che il salasso sia finito. I successi più numerosi si ottennero nell'eclampsia scarlatinosa e nella puerperale; anche nelle riacutizzazioni parossistiche delle nefriti subacute si ottennero i migliori risultati. Negli adulti, Bartels crede indicato il salasso non appena si manifestano convulsioni uremiche; ma, nei bambini, consiglia di contentarsi di applicare un certo numero di sanguisughe proporzionato all'età e, seguendo l'uso antico, le si applicheranno al capo alla regione mastoidea. Anche Rilliet consigliava una certa moderazione nell'uso del salasso nei bambini. Però Peter e Marshal Hall avevano estratto il primo in un giovanetto 1200 grammi di sangue, il secondo in un bambino di 14 anni, dapprima 265 e poi 218 grammi; Guyot praticò un salasso di 300 in un bambino di 11 anni. Tutti questi casi furono seguìti da guarigione, il che dimostra che i timori di Rilliet sono infondati.

D'altra parte, a meno di pericolo minacciante, dice Merklen, possiamo ricorrere ad altri mezzi terapeutici. Trousseau consigliava la compressione digitale delle due carotidi od anche soltanto di quella dal lato opposto alle convulsioni, quando queste erano unilaterali. Questo metodo diede buoni risultati una volta a Trousseau, due volte a Rilliet; anche Cadet de Gassicourt cita un caso

di tal fatta. Grainger-Stewart non consiglia il salasso che nell'eclampsia puerperale; per contro è partigiano convinto del *cloroformio*, del *cloralio* e dei *bromuri*. Sono questi infatti dei rimedi sovrani, accettati da tutti i clinici e che tutti hanno esperimentato con successo. Le inalazioni di cloroformio furono dapprima usate nelle puerpere e poi nei bambini affetti da nefrite scarlatinosa per opera di West. In Francia si preferisce il cloralio sia per bocca, sia per clistere; nella cura dell'eclampsia delle gestanti si preferiva il salasso insieme con clisteri ripetuti di cloralio; ma pare certo al presente che nessun rimedio sia superiore al cloroformio. Bartels giudica l'introduzione degli anestetici nella cura delle convulsioni uremiche come uno dei sussidi terapeutici migliori che siansi usati in questi ultimi tempi. I clisteri purgativi (Lépine), quelli freddi (Dumontpallier) sembrano in certe circostanze sufficienti a modificare il potere riflesso del sistema nervoso ed arrestare le convulsioni.

Nella cura dell'eclampsia e dell'insufficienza renale i *purganti* ed i *diaforetici* tengono il secondo posto. Quando sembra evitato ogni pericolo si potrà ricorrervi per ristabilire la funzione renale ed alleviare il rene da un eccesso di lavoro. Rayer usava la senna, la coloquintide, la gomma-gotta, la scamonea, l'elaterio. Le tre prime sostanze sono anche raccomandate da Bartels; l'elaterio, secondo Ribbert, agirebbe contemporaneamente da purgante, e come diuretico. Quanto già dicemmo dei diaforetici, dell'uso dei bagni caldi e della pilocarpina vale pei casi che ora prendiamo in esame, per cui riesce inutile ritornarvi.

Nelle nefriti croniche tutti questi rimedi generalmente falliscono, perchè le lesioni sono già troppo gravi. Il salasso non determina che un miglioramento passeggero, ben presto gli ammalati ricadono ed ogni beneficio loro arrecato scompare. Nelle forme di uremia cronica, contro la *dispnea* si consigliarono gli antispasmodici, l'etere, il bromuro di sodio, il valerianato di ammoniaca e le inalazioni di ossigeno (Labadie-Lagrave). Quando si manifestano i vomiti incoercibili si aggiunga al latte dell'acqua di calce, dell'acqua di Vichy, dell'acquavite o del kirsch, e lo si somministri di preferenza fresco o freddo. Se malgrado tutto, persistono i vomiti, potremo somministrare prima del pasto una o due gocce di creosoto in un cucchiaio d'acqua, oppure, come consiglia Bartels, due gocce di tintura di jodio nella stessa quantità e qualità di veicolo (Merklen). Potranno anche usarsi con vantaggio contro i vomiti incoercibili l'acqua ossigenata, l'acqua cloroformizzata; Lecorché e Talamon consigliano l'uso dell'acido lattico alla dose da 4 a 6 grammi.

Quale *cura preventiva* dell'uremia e del ritorno degli accessi, Bouchard consiglia il regime latteo, proscrivendo nel tempo stesso la carne ed il brodo ricchi di sostanze estrattive e di sali potassici; però, secondo questo stesso autore, possiamo permettere l'uso di carne lessata. Il latte invece è povero di potassio, lascia poche scorie intestinali, è di facile digestione, produce poche sostanze fecali, solide, che non contengono che poco pigmento biliare, donde assorbimento minimo di sostanze tossiche. Bouchard insiste anche sui vantaggi del soggiorno in campagna; il lavoro all'aria aperta aumenta la combustione delle leucomaine da parte dell'ossigeno del sangue e così sopprime il 30 per 100 della tossicità delle urine emesse nelle 24 ore, il 27 per 100 di quelle del giorno; la sua azione dura anche nel periodo del sonno che succede al lavoro, facendo perdere alle urine di questo periodo il 40 per 100 della loro tossicità. Donde l'utilità delle *inalazioni di ossigeno* non appena compaiono i fenomeni uremici. La fatica, le emozioni morali, le affezioni intercorrenti, invece, aumentano

notevolmente tale tossicità. Bouchard non è affatto partigiano dei diaforetici in uso, bagni d'aria calda ed iniezioni sottocutanee di pilocarpina; giacchè, secondo lui, la secrezione urinaria ne viene ad essere diminuita di altrettanto [di quanto l'organismo perde per le altre vie]. In generale è contrario all'uso dei purganti drastici, e spiega la sua avversione per essi col seguente ragionamento: se il siero sanguigno contiene 32 centigrammi d'urea per litro, il liquido che trasuda dall'intestino ne contiene la stessa proporzione. Per contro, se si toglie al sangue un litro di acqua pella via intestinale, un litro di acqua di meno passerà pella via renale: ora se questo litro di acqua fosse stato eliminato come urina, avrebbe trascinato seco una quantità d'urea 50 volte maggiore. Questo ragionamento non è a rigore applicabile ai casi di anuria pressochè assoluta e nei quali è impossibile, con qualsiasi mezzo, ristabilire la diuresi; allora i drastici trovano la loro indicazione. Il purgante, oltre al pulire l'intestino, può in certo modo, sottrarre una parte dei veleni accumulatisi nel sangue. La vita in tal modo viene prolungata in modo senza dubbio molto precario, ma abbiamo guadagnato tempo ed in questo intervallo il rene può disostruirsi in parte.

Praticando un salasso di 32 grammi di sangue, esportiamo 50 centigrammi di sostanze estrattive eguali alla sesta parte di quelle che dovrebbero trascinare seco le urine (Bouchard); questo fatto non è senza significato giacchè tale sottrazione può essere sufficiente per salvare la vita dell'ammalato, esportando l'eccesso di sostanze tossiche che determina gli accidenti mortali. Insomma, un salasso di 32 grammi di sangue esporta tante sostanze estrattive quante ne sono contenute in 280 di liquido diarroico. Consigliando di allontanare tutte le cause di avvelenamento biliare, di origine alimentare o da putrefazioni intestinali, Bouchard riassume così la cura patogenica dell'uremia: diuretici, primo fra i quali il latte; latte come alimento, antisepsi intestinale, salasso contro gli accidenti immediatamente minaccianti.

Questa è la cura che anche noi abbiamo da molto tempo sostenuta contro l'uremia delle nefriti acute, specialmente contro l'eclampsia scarlatinosa e puerperale; essa non può mettersi in opera ed è insufficiente nell'uremia cronica delle atrofie del rene, nel periodo in cui nessun alimento può essere tollerato. Le sottrazioni sanguigne possono in tal caso indebolire notevolmente l'ammalato già molto anemico, al punto che Bartels, partigiano convinto del salasso nell'eclampsia, aveva poca fiducia nella sua efficacia, se praticato negli ultimi stadii dell'atrofia renale da nefrite cronica.

[Ancora due parole sulla cura della uremia e delle nefriti croniche, specialmente per quanto riguarda il salasso, che rispecchiano le idee del nostro illustre ed amato maestro, il prof. Bozzolo, ampiamente svolte nella sua lettura già sopra citata fatta al 2° Congresso di Medicina interna, tenuto in Roma nell'ottobre 1889, idee che sono generalmente condivise dalla maggior parte dei Clinici.

Anche il Bozzolo è di parere che nell'uremia il salasso riesca utile specialmente perchè col sangue si esporta una certa quantità di sostanza tossica. Egli però consiglia anche di associare al salasso ripetute trasfusioni di sangue, affine di poter togliere all'organismo una quantità notevole di sostanza velenosa, quale non potrebbe essere contenuta nella piccola quantità di sangue di un unico salasso. Perciò si può ricorrere al metodo di Dieulafoy, cioè trasfondere, col suo apparecchio, direttamente del sangue dalla vena di un individuo sano a quella del paziente, al quale sia stata preventivamente

praticata o no una sottrazione di sangue. Invece di ricorrere a questo metodo, non sempre di facile applicazione, si può iniettare nel sangue direttamente una soluzione normale di cloruro di sodio, oppure trasfondere nel peritoneo sangue defibrinato o cloruro di sodio, ovvero, come io ho avuto occasione di fare ripetute volte con vantaggio, iniettare pel retto della soluzione tepida normale di cloruro di sodio. Bozzolo ha ancora osservato che le iniezioni di abbondanti quantità di sangue nel cellulare sottocutaneo e la iniezione di siero artificiale col metodo della ipodermoclisi, proposta dal professore Cantani, possono talora riuscire altrettanto utili. Ed io pure ho praticato con successo la semplice ipodermoclisi, proposta da Bozzolo, nella cura delle uremie e delle nefriti croniche, e, come Sahli, estese l'applicazione anche ad altre forme di intossicazione.

Secondo le osservazioni di Maragliano (contraddette però da Feilchenfeld e da Biernacki) le iniezioni sottocutanee di grandi quantità di cloruro di sodio (in tali casi se ne iniettano 500-1000-1500 cmc. e più nelle 24 ore) aumentano la pressione sanguigna, diminuiscono la frequenza del polso e del respiro. Sahli ha provato che con questo metodo l'acqua ed i principii solidi secreti dell'urina sono notevolmente aumentati, mentre Meyer aveva già dimostrato che, in seguito alla somministrazione di grandi quantità di acqua all'organismo, aumenta la escrezione dell'urea, non perchè l'acqua ne aumenti la produzione, ma perchè promuove la eliminazione di quella urea che eventualmente resta depositata nei tessuti. Un altro effetto, da Bozzolo dimostrato, delle infusioni sottocutanee si è quello di allungare le soluzioni di alcune sostanze di metamorfosi regressiva, le quali ad una certa concentrazione irritano il filtro renale, mentre invece, quando sieno diluite, ne promuovono e aumentano la funzione, perchè effettivamente diuretiche (urea, acido urico, ecc.). Però, come ha osservato recentemente Biernacki, non conviene eccedere troppo nelle iniezioni di soluzione normali di cloruro di sodio, anche sotto cute, per non correre il pericolo di provocare una grande distruzione di globuli rossi ed emoglobinuria o diminuire la proprietà battericida del sangue (Bonome).

Il metodo per l'iniezione peritoneale, pleurica, sottocutanea, di soluzione normale di cloruro di sodio, sterilizzata, e scaldata a 38° C., è semplice: basta perciò un trequarti unito ad un imbuto per mezzo di un tubo di gomma della lunghezza di 2 metri circa. Infisso il trequarti sotto la cute e versato per l'imbuto il cloruro di sodio, riesce facile col massaggio, e rialzando l'imbuto, a provocare l'assorbimento del liquido. Le località scelte per l'iniezione sottocutanea sono la regione antero-laterale del petto, o meglio ancora le regioni antero-esterne delle coscie. Tanto per l'infusione sottocutanea, come per l'iniezione endo-peritoneale, occorre fare la puntura, quando trequarti, tubo di gomma ed imbuto, sono ripieni di liquido.

È superfluo che dica che si devono osservare scrupolosamente le prescrizioni dell'antisepsi la più rigorosa. E ciò malgrado io ho osservato spesso, dopo siffatte iniezioni, aumento più o meno forte della temperatura, ciò che si può spiegare in due modi: o per la penetrazione nel circolo di grandi quantità di acqua e consecutiva distruzione dei globuli rossi, oppure perchè la soluzione salina diluisce e trascina con sè delle sostanze piretogene depositate nell'intimo dei tessuti, la cui esistenza nei reni venne dimostrata da Lépine.

Le iniezioni endoperitoneali, sottocutanee rettali di siero artificiale hanno il vantaggio sulle iniezioni endovenose di potere essere praticate anche in abbondanza, come è richiesto dalle circostanze, senza affaticare troppo il cuore, il quale potrebbe arrestarsi, se improvvisamente, per una rapida penetrazione

di liquido nella corrente sanguigna, a mezzo della trasfusione venosa, fosse obbligato ad un maggior lavoro, al quale riuscisse impotente. — Sta poi al clinico, appigliarsi, a seconda delle circostanze, all'uno od all'altro di questi metodi (S.)].

CAPITOLO XII.

DEGENERAZIONE GRASSA
DISTRUZIONE DEL RENE PER INTOSSICAZIONI GENERALI

Lo studio delle nefriti infettive dimostra che vi ha grande vantaggio a distinguere l'azione dei microbii da quella dei loro prodotti solubili nel determinare le lesioni renali. Al presente si tende ad accordare un'influenza preponderante ai veleni ed a ritenere che l'azione diretta dei batterii sugli elementi figurati non si esercita che assai di rado. Quanto sembra stabilito per la maggior parte delle nefriti, può anche essere ammesso senza discussione per la degenerazione grassa del rene. Difatti essa può riprodursi sperimentalmente senza l'intervento dei batterii.

Se si vuol conservare alla degenerazione grassa la sua fisionomia particolare converrà non classificare sotto questo nome che un piccolo numero di casi, nei quali tutto intero l'organo ha subìto una tale trasformazione. La descrizione cioè dovrà limitarsi alle alterazioni determinate dalla degenerazione grassa acuta.

Scarteremo quindi dalla nostra trattazione tutte le modificazioni cellulari che si osservano nelle nefriti croniche. Difatti, nelle affezioni di lunga durata, i reni, insieme alla steatosi del loro parenchima, presentano infiammazioni diffuse del tessuto connettivo ed alterazioni glomerulari svariate. Le cellule abrase al loro apice sono cariche di grasso alla loro base aderente alla parete dei canalicoli contorti. Generalmente sono frantumate ed appena discernibili. Degenerazioni grasse dello stesso significato sono spesso associate alla degenerazione amiloide, ma non entrano nel nostro studio.

La degenerazione parziale appartiene anche alle forme croniche della tubercolosi renale e, secondo Lancereaux, sarebbe dovuta all'alcoolismo. Sarebbe per quest'autore la sola lesione renale di origine alcoolica. Questa opinione non può essere accettata senza riserve. Riguardo alla natura vera delle lesioni cellulari che si riscontrano nella tubercolosi cronica, essa è ancora discussa. È noto che nel fegato grasso dei tubercolotici le cellule contengono molto grasso, ma il corpo cellulare ed il nucleo sono ancora attivi. Questo grasso adunque è depositato o fabbricato ivi e non utilizzato; esso forma una riserva che ingombra la cellula, la quale però non è, a propriamente parlare, degenerata; la cellula indubbiamente vive a disagio, ma la sua funzione non è abolita; altrettanto possiamo dire delle cellule del rene. L'espressione di degenerazione grassa è un termine al quale si dà troppa estensione, ma che si applica naturalmente ai casi che esporremo.

La degenerazione grassa è un'alterazione del rene, la cui evoluzione è delle più rapide. Generalmente, la sua durata non va oltre pochi giorni, il suo

decorso è talvolta fulminante. Le lesioni da cui è accompagnata sono così gravi che di rado sono seguìte da una risoluzione e da una rigenerazione complete. Le due serie di cause che presiedono allo svolgersi di queste alterazioni sono: 1° gli avvelenamenti per certe sostanze, quali il fosforo, l'arsenico, l'antimonio, il jodoformio (G. Rummo), e fors'anche l'ossido di carbonio; 2° certe infezioni non ancora tutte conosciute, fra le quali conviene mettere in prima linea gli itteri gravi e la febbre gialla, in seconda linea il colèra. Fra le sostanze tossiche conviene ricordare anche l'acido solforico. Ma questo fa assumere al rene una colorazione bianco-grigiastra sporca molto diversa dal colore giallo della degenerazione grassa. In questa il rene è grosso e molle; in seguito ad avvelenamento per acido solforico invece, il rene conserva il suo volume normale ed è duro. Le lesioni dalle quali è affetto sono sopratutto lesioni di necrosi e non di degenerazione grassa.

Molti autori hanno riprodotto sperimentalmente le intossicazioni da *fosforo* e da *arsenico*. I risultati che ne ottennero presentano tutti una perfetta uniformità. Nell'uomo, l'avvelenamento per fosforo e per arsenico costituiscono di rado una sorpresa al tavolo anatomico, sono sempre dovuti a tentativi di omicidio o di suicidio. In tutti questi casi i fenomeni presentati da parte del rene offrono la più grande analogia. Ma i primi stadii della distruzione organica non possono studiarsi con profitto che negli animali, giacchè essi sfuggono spesso nell'uomo, soccombendo questi solo in capo a parecchi giorni.

Nell'avvelenamento sperimentale da fosforo le lesioni del rene non compaiono così presto come quelle del fegato. Nella cavia, dopo sei ore di avvelenamento, le modificazioni cellulari sono appena visibili, ma dopo 24 ore le lesioni dei canalicoli contorti sono già ben chiare. Tutte le cellule hanno conservato la loro rispettiva situazione, i loro limiti sono ancora nettamente distinti, ma il loro contenuto è granuloso, torbido e mescolato a finissime gocciole di grasso. I nuclei delle cellule sono ingrossati, contengono delle granulazioni proteiche, chiare, meno appariscenti sembrano i loro nucleoli. Gli endotelii dei capillari intertubulari e quelli dei glomeruli non presentano in questo stadio delle modificazioni molto chiare, il resto dell'organo è normale. Al quarto giorno dell'avvelenamento, l'epitelio dei canalicoli contorti è pressochè completamente distrutto, il limite fra cellula e cellula è appena discernibile dalla parte del lume dei canalicoli. Nella loro parte media ed alla loro base le cellule sono fuse l'una con l'altra. Esse sono talmente infiltrate di grasso che dopo l'azione dell'acido osmico non si trovano più i nuclei. Si potrebbe credere che fossero mascherati dagli ammassi neri, ma in molti punti non ne esiste più traccia. Molti animali muoiono verso il 6° o 7° giorno.

Gli epitelii dei glomeruli di Malpighi e dei capillari intertubulari sono in degenerazione granulo-grassa, ma sopratutto granulosi; le cellule di rivestimento esterno del glomerulo sono rigonfie, il loro nucleo è disteso, idropico, il protoplasma contiene delle granulazioni proteiche vescicolari e qualche granulazione di grasso. Meno importanti sono le lesioni determinate dall'arsenico; quelle da intossiccazione fosforica sono notevoli per la loro costanza e per la regolarità del loro sviluppo.

Se si lascia che gli animali muoiano spontaneamente, si vede che le alterazioni del fegato e di parecchi altri organi sono anch'esse molto gravi e tali che è ragionevole supporre che la vita dell'animale non venga compromessa dalle sole lesioni renali. Sarebbe utile decidere tale questione, giacchè essa venne discussa a proposito della patogenesi dell'ittero grave dell'uomo. In ogni

caso, colla somministrazione del fosforo, si provoca sempre negli animali una degenerazione grassa che in pochi giorni si fa completa.

Queste lesioni costituiscono dei tipi di alterazioni necrobiotiche primitive senza la minima traccia di infiammazione. Si produce in certo qual modo una siderazione organica, che si diffonde ai vasi ed annulla ogni fenomeno di diapedesi. Se l'avvelenamento fosse limitato a qualche distretto si potrebbero probabilmente trovare attorno ai focolai di necrosi dei vasi dilatati e delle cellule linfatiche come si riscontrano in vicinanza degli infarti in via di assorbimento. Ma gli animali non resistono a quest'intossicazione e muoiono tutti, anche dopo somministrazione di dosi minime di veleno.

Anche nell'uomo l'avvelenamento si determina per ingestione di piccolissime dosi, di pochi centigrammi. Le modificazioni subìte dal rene e dal fegato non differiscono guari da quelle suddescritte, e, fatto curioso, si è presso a poco nello stesso tempo, entro sei ad otto giorni, che, nella maggior parte dei casi, avviene la morte dopo una remissione ingannatrice che dura da un giorno e mezzo a due giorni. Però i tossicologi ci insegnano che grandi dosi di fosforo determinano un avvelenamento acuto che uccide in un giorno e talvolta in poche ore. In questi casi, il fegato, il rene ed il cervello sono congesti ed all'esame microscopico si riscontra una degenerazione grassa incipiente del fegato. Ecco un'analogia di più col succedersi e col progredire delle lesioni nell'intossicazione sperimentale. Si può ritenere probabile che il fosforo assorbito dalla mucosa del tubo digerente viene in contatto molto più intimo col fegato cui arriva trasportato direttamente dalla vena porta, ed ivi spiega la massima sua azione. Le lesioni più gravi del rene si riscontrano nell'avvelenamento lento che dura parecchi giorni, ma esse sono sempre inferiori a quelle del fegato. Il rene è spesso di colore francamente giallo, perchè generalmente in tali casi interviene un ittero grave, e contemporaneamente si manifesta l'albuminuria, la quale però non è mai notevole. Questo fatto è in rapporto colle leggiere lesioni del glomerulo che si riscontrano nell'intossicazione da fosforo (Fritz, Verliac, Ranvier, Senator, Cornil e Brault); più di frequente la quantità delle urine diminuisce sino all'uremia completa. La genesi di queste lesioni non è ancor bene conosciuta, perchè si ignora in quale combinazione il fosforo arriva sino agli elementi anatomici. È probabile però che esso giunga agli organi nello stato di fosforo puro, come tendono a provare da una parte la fosforescenza degli organi digerenti, e dall'altra la luminosità delle urine osservate all'oscuro.

Dobbiamo anche intrattenerci su di un altro punto di fisiologia patologica che non può essere passato sotto silenzio, e che, secondo noi, è di grande interesse. Già le antiche ricerche di Dastre e Morat avevano dimostrato che il grasso contenuto nelle cellule del rene, per effetto dell'intossicazione da fosforo, non è un grasso ternario ma lecitina, cioè un grasso azotato; Skolnikow (1) recentemente dimostrò lo stesso fatto pel fegato. La conseguenza di queste ricerche si è che il grasso contenuto nelle cellule non è, come si credeva, del grasso sottratto alle riserve comuni (pannicolo adiposo), per essere di là trasportato nei principali organi; ma, invece, è grasso proveniente dallo sdoppiamento delle sostanze albuminoidi degli elementi anatomici stessi, e, fra gli altri, delle cellule renali, e dalla cui abbondanza si può avere la misura esatta della distruzione organica.

---

(1) Skolnikow, *Arch. für Phys.*, 1887, citato da Richardière; *Trattato di Medicina*, vol. II, pag. 674 (trad. ital.).

Sappiamo che l'*avvelenamento da fosforo* e l'*ittero grave* possono, in certi casi, presentare una sindrome affatto simile. La diagnosi differenziale può riuscire difficile. Ed è perciò che crediamo utile prendere in esame l'uno e l'altro di questi due tipi così singolari d'intossicazione e d'infezione. La comparsa dell'ittero, la produzione delle emorragie, la durata di ambedue le affezioni, le lesioni anatomiche che si riscontrano al tavolo, tutto, può dirsi, concorre, in certe forme, non ad opporle ma a riunirle. Inoltre, l'ittero si riscontra in setticemie molto diverse l'una dall'altra nelle quali non è affatto dimostrata l'azione microbica. La nettezza dei sintomi dell'intossicazione fosforica autorizza ad ammettere che parecchie di tali setticemie agiscano per l'intermediario dei prodotti solubili elaborati dai batterii. È anche possibile che l'ittero grave che si osserva nell'uomo sia conseguenza di un avvelenamento per alimenti guasti, o dell'introduzione nell'organismo per una via qualunque di veleni simili al veleno dei serpenti.

Tc
gr
H.
gr
Tc
E. Daleine del

Fig. 15. — Lesioni del rene nell'ittero grave.

Tc, T *c*, Tubuli contorti, le cui cellule riempiono quasi interamente la cavità lasciando al centro un leggiero spazio rappresentato in bianco.

I canalicoli non sono affatto dilatati e non contengono nessun essudato, le cellule rigonfiate e granulose verso le loro estremità, nella parte media ed alla base sono infiltrate di gocciole di grasso *gr*, *gr*. Nel loro interno non si distingue alcun nucleo.

In preparati fatti coi processi ordinarii (fissazione in alcool e liquido di Müller) e colorati coll'ematossilina, i nuclei delle cellule dei canalicoli contorti e dei rami ascendenti delle anse di Henle non assumono il colore violetto. I nuclei dei rami discendenti di Henle H, i nuclei dei glomeruli e delle arterie sono per contro messi in evidenza.

Si tratta adunque di una vera *necrosi cellulare* in corrispondenza degli epitelii secernenti.

Se ci arrestiamo qui nell'esporre queste teorie che non sembrano avere diretta attinenza col nostro argomento, si è perchè alcuni autori pretendono che nell'itterizia grave o, più giustamente, nelle itterizie gravi tutti i sintomi non possono spiegarsi che con una disorganizzazione profonda del rene. I casi raccolti nella tesi di Decaudin (1) non hanno però il valore che loro si attribuì. Il più importante, quello di Vallin è, secondo l'autore, uno dei più dimostrativi; ora, leggendone il referto, non si trovano ricordate che scarse alterazioni del fegato e dei reni, i quali presentavano " i primi gradi della nefrite catarrale o parenchimatosa ", negli ultimi giorni si era osservata una leggiera albuminuria.

(1) E. Decaudin, Concomitance des maladies du foie et des reins, et en particulier des reins dans l'ictère. Contribution à l'anatomie et à la physiologie pathologique de l'ictère grave (Théorie rénale); Thèse de Paris, 1878.

Questo è troppo poco, e ne converrà anche il lettore, per istabilire la teoria renale dell'itterizia grave. Osservazioni più complete apparse di poi permisero di precisare certi particolari di istologia patologica molto importanti per discutere la patogenesi di questa tossi-infezione. Non è raro trovare all'autopsia di individui morti per ittero grave dei reni, le cui cellule hanno conservato le loro dimensioni, ma il cui protoplasma è affatto trasformato in una specie di emulsione grassa, in mezzo alla quale riesce vana la ricerca dei nuclei.

Non è questa una ragione sufficiente per ammettere la teoria uremica dell'itterizia grave. Questa teoria, lo si ricordi, fu creduta la sola in rapporto coi fatti, ma, nella maggior parte dei casi, le lesioni del fegato sono, come nell'intossicazione da fosforo, più gravi di quelle del rene. I sintomi, detti uremici, che si osservano nell'ittero grave sono fenomeni estremamente complessi. Nella loro produzione bisogna tener conto almeno di tre fattori: 1° del veleno proveniente dal microbio o dal tossico introdotto nell'organismo; 2° dell'intossicazione prodotta dalla soppressione della funzione del fegato; 3° della ritenzione da parte dell'organismo dei prodotti consecutivi alla soppressione dell'emuntorio renale. L'avvelenamento è gravissimo quando il sangue, oltre i prodotti di disassimilazione incompletamente ossidati, contiene i varii residui delle fermentazioni intestinali. Nel periodo di stato, furono riscontrate nel sangue leucina, tirosina, xantina, ipoxantina, e nei primi stadii dell'affezione un eccesso di urea (Vulpian).

Per poter metter fuori dubbio la forma renale dell'ittero grave, converrebbe riunire dei casi, nei quali fosse distrutto solo il rene od almeno le lesioni di quest'organo fossero predominanti. Ora, è ben dimostrato che l'ittero grave è spesso una malattia generale di origine setticemica nella quale le lesioni del fegato, per quanto frequenti, pure non costituiscono che una localizzazione casuale. Tale era l'opinione di Monneret, combattuta da Decaudin, ma confermata dagli studii più recenti. Nei casi mortali l'ittero può mancare, può essere discreto o grave; in tutte queste circostanze i sintomi dell'avvelenamento sono gravi. Pur non condividendo l'opinione di Vulpian, il quale non ammette l'uremia nell'ittero grave che se vi ha già una nefrite antecedentemente, non dobbiamo concludere nel senso di Decaudin se non per certi casi possibili di degenerazione grassa del rene affatto indipendente da ogni alterazione del fegato. Una tale dimostrazione è molto difficile, giacchè nelle malattie di studio più facile, quale l'intossicazione da fosforo, pur non tenendo conto delle lesioni degli altri organi, non si possono separare le alterazioni del fegato da quelle del rene, alterazioni le quali si svolgono sempre parallelamente. Però conosciamo al presente delle setticemie come la difterite ed il colèra, fra le altre, nelle quali il rene è sempre più alterato del fegato. Nell'ittero grave si osserva quasi sempre il contrario, poichè osservazioni molto importanti dimostrano che il rene può conservare la sua integrità. Inoltre, Decaudin pubblicò un caso di Bouchard nel quale non si riscontrò albuminuria e la malattia passò a guarigione; dopo un periodo di oliguria, la convalescenza cominciò con una poliuria critica. È questa una prova dell'influenza salutare che il rene, se intatto, può avere sull'esito dell'ittero. Chauffard insiste anche sull'importanza della crisi urinaria nella risoluzione degli itteri febbrili.

Ciò non pertanto, giacchè nell'ittero grave il rene è frequentemente alterato, è certo che l'intossicazione complessa che caratterizza questa malattia ripete in parte la sua causa dall'insufficienza renale. Per affermare ciò non ci fonderemo soltanto sul fatto dell'insufficiente eliminazione di urea, giacchè l'alimentazione è molto ristretta; ma, quando si manifestano i sintomi gravi,

l'urea può riscontrarsi in grande quantità nel sangue nel quale ci accade anche di trovare la serie dei prodotti di ossidazione inferiore notati da Vulpian. Anche quando la xantina, l'ipoxantina, la leucina e la tirosina sostituiscono l'urea nel sangue, non è ancor dimostrata l'intossicazione uremica, giacchè tutte queste sostanze possono passare attraverso al rene e venire eliminate abbondantemente colle orine. Per affermare l'uremia, adunque, bisogna che durante la vita, contemporaneamente all'anuria completa si sia constatata la ritenzione dei materiali escrementizii e, all'autopsia, alterazioni profonde dei reni. Riassumendo, diremo che nella maggior parte dei casi di itterizia grave il fegato ed i reni sono lesi contemporaneamente, e quello più di questi; in certi casi tutti e due gli organi si trovano alterati allo stesso grado e talvolta anche sono completamente distrutti. Le lesioni dei reni sono indipendenti da quelle del fegato, possono essere più gravi e fors'anco esistere da sole. Esse non sono dovute al trauma prodotto dall'eliminazione di scorie risultanti dalla distruzione degli organi. Sono senza dubbio aggravate dal passaggio di sostanze tossiche di origine così varia che il sangue tiene in sospensione, ma riconoscono come causa prima l'azione diretta sul rene del veleno che determina l'itterizia grave. La patologia sperimentale, dimostra coll'esempio del fosforo, che le cose debbono avvenire così.

Collo studio della *febbre gialla* ci avanziamo su di un terreno molto meno sicuro. L'opera di Bérenger-Féraud (1) contiene dati molto contradittorii; dopo di lui, Hache ritiene le lesioni del fegato come secondarie ed incostanti, le lesioni del rene sarebbero molto meno rare. Quando la malattia ha andamento fulminante, trovasi in corrispondenza dei glomeruli una intensa congestione dei capillari che arriva all'apoplessia. In uno stadio più avanzato e quando la malattia assume un decorso più lungo, il rene è giallastro, di aspetto opaco ed in molti punti presenta delle lesioni di avanzata degenerazione grassa. Tale è il reperto di 41 autopsia fatte nella Guiana da Crevaux. Bérenger-Féraud nota, nei casi mortali, l'anuria come sintoma molto frequente che avrebbe osservato nell'80 per 100 dei casi. Ma questo sintoma non è una prova assoluta di una profonda lesione dei reni e può essere riferito, come in molte infezioni, ad un perturbamento profondo del sistema nervoso. Da quanto fu osservato, l'albuminuria non sarebbe grave.

Se questi risultati sono veri, la febbre gialla può servire di tratto d'unione fra le affezioni steatosanti (itterizia grave, intossicazione da fosforo) e le infezioni nelle quali al microscopio si trovano specialmente tumefazione torbida e necrosi da coagulazione. La maggior parte delle malattie infettive osservate nell'uomo si manifestano talvolta con alterazioni del fegato e dei reni che si avvicinano alquanto a queste forme distruttive.

Si è in tal modo che abbiamo interpretato le osservazioni di Hanot e Legroux sulla degenerazione grassa acuta del rene nella febbre tifoidea. A più forte ragione, le alterazioni del rene *nel colèra* possono essere studiate dopo le degenerazioni grasse propriamente dette. Straus (2), che studiò profondamente il rene colerico, distingue le lesioni che si osservano nello stato algido da quelle che si riscontrano nel periodo di reazione tifoide, sempre molto

(1) Bérenger-Féraud, Traité théorique et clinique de la fièvre jaune, Parigi 1891.

(2) Recherches anatomiques et expérimentales sur le choléra observé en 1883, en Egypte, par Straus, Roux, Nocard et Thuillier; *Arch. de Phys.*, 1884.

più gravi. Nel periodo algido e nei primi giorni che lo seguono si nota una stasi ed una congestione enorme di tutto l'apparato vascolare dal glomerulo ai vasi retti, con fuoriuscita dei globuli rossi più frequente e più accentuata nelle piramidi, ove un certo numero di tubi collettori sono invasi dalle emazie. Le cellule epiteliali dei canalicoli contorti e del ramo largo dell'ansa di Henle presentano una disintegrazione ed una tumefazione del protoplasma molto accentuate e precoci. I nuclei di queste cellule sono discernibili, ma modificati nella loro affinità per le sostanze coloranti. I tubi collettori della regione papillare sono in preda ad un grave processo di desquamazione epiteliale e ripieni di sostanza albuminoide. Queste lesioni non sono ripartite uniformemente, ma a chiazze. Fatto notevole, dice Straus, mentre gli epitelii degenerano così rapidamente, gli spazii connettivali intercanalicolari restano intatti, salvo a presentare un'infiltrazione albuminoidea; nessuna traccia visibile di fuoruscita di leucociti in questi spazi nè di proliferazione delle cellule fisse (Kelsch, Straus).

Nei reni di soggetti morti nel periodo di reazione tifoide, troviamo la stessa disintegrazione dell'epitelio con comparsa di gocciole di grasso in mezzo ad una poltiglia costituita dal protoplasma disaggregato; un certo numero di nuclei scompare od almeno non assumono più le sostanze coloranti, altri si colorano ancora ma meno intensamente. I canalicoli contorti collettori sono dilatati e ripieni di detrito granulo-grasso; i tubi collettori sono in parte desquamati ed ostruiti da masse epiteliali degenerate e da stampi albuminosi.

Da quanto descrivemmo, sono le lesioni che si riscontrano nel rene di individui morti nello stato tifoide del colèra quelle che più si accostano alle alterazioni renali determinate dall'intossicazione per fosforo di mediocre gravità. Già Bartels citava le opinioni di Reinhardt, Leubuscher, L. Meyer, Kelsch che sostenevano la rapidità della degenerazione grassa del rene. Dopo aver descritto le lesioni dell'inizio della malattia, Buhl aggiunge: " Quando il processo è più grave, la sostanza corticale presenta qua e là l'aspetto di una poltiglia bianca cremosa che assomiglia al pus. Al microscopio non si rinviene quasi altro che grasso ".

Reinhardt e Leubuscher notarono anche nel primo stadio la congestione della sostanza corticale e, in via eccezionale, la produzione di grossi infarti emorragici, che occupano gran parte di tale sostanza.

Il maggior numero degli autori videro integri i glomeruli; Straus li trovò in preda ad abbondante desquamazione.

Reinhardt crede che le alterazioni renali nel colèra siano dovute ad una irritazione flogistica, prodotta dalla composizione particolare del sangue in questo periodo dell'affezione. Secondo Kelsch " le alterazioni epiteliali, causa della tumefazione e dei disturbi funzionali del rene, sono puramente di natura regressiva ed evidentemente dovute ad ischemia arteriosa. Di fatti, il rallentamento del circolo arterioso è tale che il rene si trova, per così dire, nelle stesse condizioni in cui è posto nelle esperienze di Munk e di Schultze, ed in questo caso è molto più agevole che in ogni altro riferire l'effetto alla causa, cioè la morte dell'epitelio all'ischemia ".

Meyer attribuisce le lesioni alla stasi venosa; Bartels ed affatto recentemente Straus riferiscono le lesioni necrobiotiche a modificazioni della circolazione arteriosa che ricordano le esperienze della legatura temporanea della arteria emulgente fatte da Cohnheim e Litten. " Pur non volendo considerare che le condizioni meccaniche della circolazione nelle quali si trova il rene nel

colèra, dice Straus, e facendo astrazione dell'influenza che possono e debbono esercitare su quest'organo le alterazioni della crasi sanguigna, succede, presso a poco, lo stesso di quanto avviene nell'esperienza di Litten. Nel periodo algido della malattia la pressione arteriosa è ridotta al *minimum* e perciò la circolazione arteriosa nel rene, come in tutti gli altri organi, deve essere singolarmente diminuita, come del resto lo attesta l'anuria caratteristica dello stato algido; più tardi, nel periodo di reazione, la pressione arteriosa si rialza, il circolo renale si ristabilisce, come lo indica il ritorno della secrezione orinaria. Ischemia arteriosa temporanea, seguìta dal ritorno dell'irrorazione arteriosa, tali sono le condizioni, in cui, teoricamente almeno, si trova il rene nell'attacco colerico che arriva alla reazione completa od incompleta: condizioni queste che, come si vede, ricordano singolarmente quelle nelle quali sperimentava Litten „. Però Straus non crede le lesioni prodotte dal colèra identiche alle alterazioni da necrosi da coagulazione di Weigert, e, dopo aver ricordato che Cohnheim insisteva sul fatto che l'ischemia arteriosa nel colèra era lungi dall'essere assoluta, aggiunge che questo disturbo dovuto allo stato algido può, al massimo, costituire una causa coefficiente nella produzione delle lesioni. " L'azione principale deve essere rivendicata all'alterazione della crasi sanguigna, di qualunque natura essa sia. Non citiamo per prova che l'analogia manifesta delle lesioni renali del colèra colle lesioni di quest'organo nelle altre malattie infettive, nelle quali mancano e l'ischemia arteriosa e lo stato algido „.

La scoperta del bacillo e del veleno del colèra, la mancanza del bacillo negli organi, il passaggio del veleno nelle urine (Bouchard) parlano in favore di un'imbibizione del rene per opera di un sangue alterato. Queste scoperte permettono di paragonare le lesioni presentate dal rene coleroso a quelle che si osservano nelle intossicazioni puramente chimiche trattate più sopra.

Quando il colèra arriva al periodo algido ed il polso scomparisce, la secrezione urinaria si arresta completamente e generalmente non si ristabilisce più perchè gli ammalati muoiono in questo stato (Bartels). Se però il periodo algido è seguìto da uno stadio di reazione, le arterie si riempiono, torna il calore alla pelle, d'ordinario si ristabilisce la secrezione urinaria, ma tanto più tardi quanto più a lungo durò il periodo algido. L'anuria può essere completa per parecchi giorni. Quando, dopo un'interruzione della secrezione urinaria di breve durata, ritorna la diuresi, questa in principio non è che scarsa e l'urina contiene quasi sempre albumina; ne contiene sempre se l'anuria durò parecchi giorni (Bartels).

La diuresi si ristabilisce generalmente due o tre giorni dopo l'anuria, meno spesso quattro o cinque, raramente dopo un sol giorno (Buhl). Se al sesto giorno non si è ristabilita la diuresi la morte è imminente. La prima urina emessa è di colore bruno-rosso, qualche volta rosso, raramente giallo-pallido e contiene una grande quantità di indacano (O. Wyss). In generale vi si riscontrano molti cilindri lunghi, qualche volta larghi o stretti. Secondo Wyss, citato da Bartels, una scarsa eliminazione di cilindri è di prognosi grave. Questa crisi orinaria si risolve in pochi giorni. Se i cilindri tardano a venire emessi, allora si vedono cosparsi di piccole gocciole di grasso (Bartels); la maggior parte di essi sono pallidi ed omogenei.

Se il circolo renale viene interrotto per un tempo troppo lungo, non si ristabilisce più; lo stesso succede per la secrezione urinaria. Se cessa l'eliminazione dei prodotti di disassimilazione, questi naturalmente si accumulano nei tessuti

e nei liquidi dell'organismo. Hamernik in casi di anuria assoluta osservò sudori vischiosi sulla fronte, sul naso, sulle guancie, contenenti sali urici e grasso. Schottin trovò una quantità enorme di prodotti cristallini alla faccia, alla parte superiore del tronco ed alle braccia, e li dimostrò costituiti da urea (Bartels). Nel sangue di una ragazza morta di colèra in nona giornata Buhl trovò l'8,2 ‰ di urea; la ragazza morì per uremia; la forma più frequente è la comatosa.

In caso di guarigione si comprende che lesioni così profonde sono difficilmente riparabili e come certi autori abbiano descritto una forma prolungata di nefrite da colèra ed anche il suo passaggio allo stato cronico.

CAPITOLO XIII.

DEGENERAZIONE AMILOIDE

Fra tutte le affezioni renali la degenerazione amiloide è una delle più caratteristiche. Al presente sarebbe ancora confusa col grosso rene bianco se la natura particolare della sostanza che infiltra i vasi ed i glomeruli non fosse conosciuta. Attirata l'attenzione su tale lesione, si vede subito che, pella sua eziologia, pelle lesioni che essa determina ed anche per il suo decorso doveva venirne divisa. Se fosse vero quanto dice Lecorché, che cioè la degenerazione amiloide costituisce sempre una lesione sovraggiunta alla nefrite parenchimatosa, non vi sarebbe interesse alcuno a descriverla a parte, tutto al più se ne potrebbe fare menzione speciale nello studio delle nefriti croniche. Noi, per contro, siamo dell'avviso di Bartels e di Fürbringer; nella maggior parte dei casi, la degenerazione amiloide è indipendente dalla nefrite; in moltissimi casi colpisce reni precedentemente ammalati e qualche volta senza dubbio poco tempo prima della morte. Molte affezioni possono determinarla; essa non ha alcunchè di specifico, ma corrisponde ad una modificazione dei mezzi nutritivi determinata da alcune cachessie senza che riesca possibile stabilirne la patogenesi. La prima descrizione del rene lardaceo è dovuta a Rokitansky. Meckel credeva che la sostanza particolare descritta da Rokitansky fosse colesterina. Egli riuscì a colorirla in bruno col jodio e notò che colla aggiunta di acido solforico passava al violetto. Per questa affinità di tale sostanza col jodio, Virchow credette che essa avesse una composizione chimica simile a quella della cellulosa vegetale e la chiamò sostanza amiloide. Quest'espressione rimase, ed è ormai passata nel linguaggio comune benchè indichi un errore. Di fatto, sappiamo che si tratta di una sostanza albuminoide, di un corpo quaternario azotato (Kekulé, Schmidt), ma molto modificato nei suoi caratteri fisico-chimici e nelle sue reazioni particolari in presenza di alcuni acidi. Kühne e Rudneff dimostrarono che tale sostanza albuminoide non è attaccata dal succo gastrico.

Malgrado la denominazione impropria adottata da Virchow, quella di leucomatosi proposta da Lancereaux non fece fortuna.

Anatomia patologica. — Si presenta spesso l'occasione di studiare la degenerazione amiloide nei suoi primi stadii di sviluppo e ciò perchè, come fa giustamente notare Bartels, questa lesione renale è di raro causa diretta di

morte, essendochè gli ammalati soccombono o per l'affezione primitiva o per qualche complicazione viscerale. In un tubercolotico, ad esempio, nel quale il polmone è scavato da caverne od in un bambino con iscrofolosi ganglionare e morto per una malattia intercorrente, troveremo il rene già affetto da degenerazione amiloide nei suoi glomeruli e nei suoi vasi. In questo stadio, l'organo nel suo insieme pare sano, è grosso, liscio, alquanto pallido, la sua capsula è facilmente svolgibile, sembrerebbe ammalato nel suo insieme e lo si chiamerebbe volentieri rene anemico, ma è impossibile dire in che consista l'alterazione. Le piramidi a questo periodo sono rosse come allo stato normale. È indispensabile l'esame microscopico per togliere ogni dubbio e dimostrare che vi ha qualche lesione. La reazione col violetto di Parigi (colorazione rosso-violetta della sostanza amiloide e azzurro pallido del tessuto normale) permette di seguire nei minimi particolari la distribuzione di siffatta speciale degenerazione. Nei reni pochissimo alterati, i glomeruli degenerati si contano sulle dita, e spesso conviene passare in esame parecchi campi del microscopio per vederne. Praticando di tali esami di tanto in tanto si vede un'arteriola glomerulare degenerata in un punto. L'infiltrazione nel glomerulo ammalato è delle più irregolari, si possono trovare due o tre anse del colore rosso caratteristico nella loro parte sporgente. Se la malattia è più avanzata, il numero dei glomeruli affetti è maggiore, ma il fatto più importante è sempre costituito da tale distribuzione così poco regolare della degenerazione amiloide. I glomeruli e le arterie sono colpiti dal processo quasi a caso, e queste nella loro parte prossima al glomerulo o nei varii punti del loro decorso a partire dalla vôlta arteriosa.

Un solo fatto devesi notare ed è che, generalmente, la degenerazione colpisce i glomeruli prima dei capillari intercanalicolari ed anche prima dei vasi retti delle piramidi. Secondo Bartels, una volta invase le piramidi, la degenerazione può decorrere più in fretta in esse che nella sostanza corticale. Non vi ha istologo che non abbia riscontrato tale disposizione, che si può anche osservare isolata, come venne dimostrato in Francia dalle ricerche di Straus.

Comunque sia, e fino a questo stadio, l'amiloide affetta i vasi del rene senza che la funzione di questo sembri soffrirne. Le cellule dei canalicoli sono nella maggior parte normali, i vasi sono pervii in tutto il loro decorso. Ma in un grado più avanzato l'aspetto cambia. Si vedono le macchie rosse svelate coi reattivi allargarsi e formare anelli sempre più spessi, o piccoli manicotti cilindrici attorno alle anse vascolari. Ben presto queste vengono a contatto fra di loro pei loro margini e non costituiscono più che un grosso blocco amiloide occupante tutto il glomerulo. Gli elementi normali che persistono in mezzo a queste masse degenerate sono facilmente discernibili pel loro colore azzurro pallido; nei glomeruli più gravemente affetti si riesce appena a contare qua e là qualche cellula a posto. Ribbert, nel periodo iniziale della degenerazione amiloide, osservò una glomerulite desquamativa, noi però non riuscimmo mai a trovare di simili lesioni in nessun stadio dell'evoluzione lardacea.

Abbiamo perciò creduto che le cellule dello strato perivascolare scomparissero, come quelle dell'endotelio del glomerulo, per una specie di processo di esfoliazione o di assorbimento insensibile. In ogni caso il risultato è sempre lo stesso. Nulla di più strano che l'aspetto normale delle cellule che sussistono; esse conservano, fino al momento della loro scomparsa, l'aspetto morfologico normale, e lì per lì non possiamo renderci conto della causa che ne determina l'atrofia. Però, se l'apparato glomerulare non presenta, in nessuna delle sue parti, tracce di grave irritazione, è però innegabile che, quando le lesioni sono

così notevoli, la circolazione in esso è molto rallentata. Da Virchow in poi è noto che è molto difficile iniettare i reni amiloidi e le ricerche posteriori di Heller hanno confermato questo fatto. Con ciò la spiegazione pare molto naturale, l'anemia progressiva del glomerulo sarebbe la condizione *sine qua non* di tale perturbazione organica.

Abbiamo così passato in rassegna i varii stadii, pei quali passa il rene prima di venire completamente trasformato. Bartels crede che le lesioni si arrestino nel glomerulo e che nella degenerazione amiloide l'organo sia sempre aumentato o di medio volume. Secondo lui non sarebbe mai diminuito, meno ancora atrofico; l'atrofia, quando esiste, precederebbe sempre la degenerazione amiloide. Quest'opinione, nella maggior parte dei casi, sembra giusta. Molto scarsi, infatti, sono i casi in cui si può dire che l'atrofia renale è legata alla degenerazione cerea. D'altra parte, noi abbiamo descritto un caso (1) che ci sembra molto dimostrativo e che riassumiamo perciò brevemente. All'autopsia di un individuo morto per tubercolosi polmonare, dopo aver presentato negli ultimi tempi un'albuminuria imponente ed un notevole anasarca, si trovarono i reni diminuiti di volume, di superficie leggermente irregolare, abbastanza consistenti al taglio, ma non granulosi. La sostanza corticale e le piramidi erano atrofizzate, ma non molto. All'esame microscopico tutti i glomeruli senza eccezione erano in preda a degenerazione amiloide e ad un grado tale che in nessuno di essi si riusciva a scorgere un capillare beante. L'arteria afferente nella sua entrata nel glomerulo, l'efferente alla sua uscita e tutte due in parte del loro tragitto erano completamente infiltrate. Il tessuto interglomerulare era compatto, ed, essendo scomparsa ogni traccia di canalicoli, faceva l'impressione di una specie di indurimento fibroso diffuso. I canalicoli però persistevano, erano soltanto collabiti e nel loro lume contenevano delle cellule in via di atrofia, la loro parete jalina era inspessita ed il connettivo che la rivestiva era appena due o tre volte più sviluppato del normale.

Per comprendere il meccanesimo di questa lesione apparentemente singolare possiamo ammettere che il progressivo restringimento dei canalicoli sia dovuto ad un vero collasso per progressiva diminuzione del circolo sanguigno. Anche pella gravità delle lesioni riscontrate nel labirinto, l'alterazione dei canalicoli contorti in tal caso è, si può dire, l'equivalente di quanto segue alla legatura progressiva, regolare, od all'obliterazione graduale delle arterie afferente ed efferente del glomerulo stesso. Tuttavia è possibile che il meccanesimo che presiede all'atrofia dei canalicoli sia affatto diverso e che le cellule scompaiano per lesioni prodottesi in luogo durante il corso della malattia. L'atrofia del rene può essere anche determinata da un'azione parallela, nefrite tubercolare, nefrite sifilitica pregressa o contemporanea.

In certe forme rare di degenerazione amiloide, i glomeruli restano intatti, solo poche arteriole della sostanza corticale o della vôlta sono colpite dal processo; anche nel fegato si trovano arterie interlobulari, la cui tonaca muscolare è in parte degenerata, mentre i capillari dei lobuli sono intatti. Si dànno casi più curiosi, nei quali le lesioni sono circoscritte alle piramidi ed i glomeruli sono sani (Straus). Ne risulta che, durante la vita, non si ha albuminuria, mentre, come vedremo, questo sintoma non manca, per così dire, quasi mai. I casi che presentavano tale particolarità vennero raccolti da Straus in numero di sette, uno di Pleisch e Klob, uno di Grainger-Stewart, quattro di

---

(1) Cornil et Brault, Etudes sur la path. du rein, 1884, pag. 259.

Litten ed uno personale. La degenerazione aveva colpito quasi esclusivamente le arterie rette. D'altra parte, il predominio delle lesioni nelle piramidi non è affatto eccezionale; noi ne abbiamo visto parecchi casi dei più dimostrativi, e perciò le osservazioni simili a quelle di Straus saranno ben presto numerose; esse hanno il loro interesse nella storia generale della malattia.

Finalmente, si potrebbe restare sorpresi nel vedere la degenerazione amiloide disseminata coesistere con alterazioni più o meno profonde dei reni, nefriti diffuse, atrofie renali di varia gravità, rene grasso, granuloso. Noi l'abbiamo osservata associata all'atrofia renale complicata a metamorfosi microcistica.

La degenerazione amiloide coincide di frequente colle lesioni del grosso rene bianco, nefrite diffusa subacuta o cronica (Cornil e Brault, Bartels, Lecorché); Weigert, Lecorché e Talamon credono che tale coincidenza sia la regola e che la degenerazione amiloide sia sempre una lesione sovraggiunta ad una nefrite anteriore. Su di un fondo di nefrite antica, coi reattivi adatti, si vedono spiccare dei glomeruli, segmenti di arterie nel labirinto, pochi vasi nelle piramidi. Le nefriti, durante le quali si sviluppano tali lesioni colpiscono generalmente individui deboli, strumosi, tubercolosi o cachettici. Gli epitelii dei canalicoli contorti sono talvolta enormi, pieni di gocciole albuminose e di grasso e contengono poco essudato. Il connettivo è poco denso e le sue cellule contengono anch'esse del grasso.

Pel passato tendevamo a separare tali due processi; ma forse essi sono veramente associati e ripetono la stessa origine, ad esempio, l'influenza tubercolare. In questi reni si trovano anche granulazioni tubercolari disseminate. In un caso appartenente a questa varietà abbiamo trovato sulla superficie dell'organo un vero blocco simile ad un infarto pel colore e pella forma. Nel suo centro i vasi, le pareti dei canalicoli, le cellule, tutto era amiloide ed assumeva il colore rosso col violetto di metile. Malgrado l'asserzione di Bartels, noi, eccettuato questo caso, non abbiamo mai osservato infiltrazione amiloide delle pareti dei canalicoli e delle cellule.

La degenerazione amiloide del rene non si sviluppa, per così dire, mai da sola. Spesso coesiste con una lesione simile del fegato e della milza. Molti altri organi possono venirne colpiti contemporaneamente, specialmente le capsule surrenali, e, molto spesso, l'intestino per lunga parte della sua estensione. Anche i ganglii linfatici, il pancreas, il cuore possono esserne affetti. Noi ne abbiamo osservato un caso con Ribail e sappiamo che tali degenerazioni furono descritte da Ziegler, Letulle, Nicolle. D'altra parte, è certo che non sono rari i casi, nei quali la degenerazione predomina notevolmente in un organo; si ha, ad esempio, una milza voluminosa tutta degenerata con reni pressochè normali, e si dà anche il caso contrario. Si è per questa ragione che quando tale degenerazione si circoscrive al rene, può essere scambiata con una nefrite cronica. Sarebbe un divagare dal nostro tema voler passare in rassegna tutte le lesioni che possono costituire il punto di partenza della degenerazione amiloide, la maggior parte di esse dovendo essere enumerate a proposito dell'eziologia.

Eziologia e patogenesi. — Quali sono le cause che producono la degenerazione amiloide? L'influenza manifesta ed evidente di molte malattie determinanti cachessia è al presente di nozione volgare. Bartels fa osservare che non bisogna confondere le affezioni cachettiche colle marasmatiche, come il cancro dello stomaco, il diabete. Queste non determinano mai la degenerazione amiloide, mentre la tubercolosi e la sifilide sono già da lungo tempo ritenute

quali fattori di tale affezione. Tutti i Trattati di patologia ammettono questa duplice origine ed osservazioni recenti confermano sempre più l'esattezza di tale modo di vedere. È anche noto quanto frequentemente quest'affezione si manifesti in seguito a suppurazioni diuturne; ma queste non sono del resto le sole cause della produzione di tali lesioni nei reni.

Le affezioni ossee hanno una gran parte nell'eziologia della degenerazione amiloide, per quanto essa si riscontri, com'è noto, in molte malattie alle quali non si può negare un'influenza più diretta, quali la tubercolosi e la sifilide. Essendo già stato osservato come le affezioni suppurative delle ossa sembravano avere un'azione ancor più diretta, si suppose che le malattie croniche non costituissero che una causa predisponente della produzione dell'amiloide del rene e che la condizione necessaria alla comparsa della malattia fosse una suppurazione di lunga durata (Lecorché). Non mancano casi i quali dimostrano che questa condizione creduta necessaria non si riscontrò nè coll'anamnesi nè coll'esame dell'ammalato nè all'autopsia dopo un accurato esame degli organi. Specialmente nella sifilide possiamo non trovare nè suppurazioni recenti nè focolai cicatrizzati di antichi ascessi. Per sostenere la teoria si suppone in tali casi che una lesione ossea siasi manifestata qualche mese prima, e che il processo suppurativo non sia stato notato dall'ammalato; ma questo modo di vedere non ha al presente più partigiani.

Come già dicemmo, il rene non è quasi mai colpito isolatamente dal processo. Questo fatto basta per non considerare la degenerazione amiloide come risultato di un'eliminazione di sostanze nocive che si depositerebbero lungo le arterie ed i capillari del glomerulo. Basta esaminare una milza ed un fegato invasi dal medesimo processo per acquistare la persuasione che si tratta di una modificazione dei capillari in generale senza localizzazione della sostanza amiloide in un organo piuttosto che in un altro. Bartels credeva che l'alterazione non si localizzasse che su certi territorii del sistema vascolare e ne concludeva che la sostanza amiloide non preesiste nel sangue. Però in questa distribuzione abbastanza regolare nei vasi e nelle loro più fine ramificazioni abbiamo la dimostrazione quasi sicura che il sangue modificato nella sua crasi agisce in modo specifico sui condotti coi quali è in continuo contatto. Essendo conservata intatta la struttura generale degli organi, non si tratta di un deposito di sostanza eterogenea lungo i vasi, perchè essa si distinguerebbe facilmente dagli elementi circostanti. La sostanza amiloide, invece, si presenta sotto forma di granuli o di macchie occupanti la tonaca media (fibre liscie), o l'endotelio; vi ha, senza dubbio, una semplice trasformazione di un tessuto in un altro di proprietà fisico-chimiche diverse. Fino al presente le ricerche sulla possibile determina la sostanza, che, venendo a contatto o combinandosi coi tessuti, origine della degenerazione amiloide fallirono completamente.

Si supponeva con Bartels che negli ascessi, nelle ulceri varicose, nelle caverne tubercolari, nelle bronchiettasie, negli empiemi, negli ascessi da congestione, nelle ulceri delle mucose e specialmente dell'intestino si formasse una sostanza particolare risultante dall'azione ossidante dell'aria sul pus. Questa sostanza sarebbe un veleno chimico, che si produrrebbe per azione di fermenti e sarebbe dovuta forse semplicemente alla suppurazione con necrosi molecolare dei tessuti. Le esperienze così curiose di Bouchard e Charrin non risolvono ancora questo problema di patogenesi. Se coll'intossicazione da bacillo piocianico si può determinare la degenerazione amiloide del rene, non si è però in diritto di dedurre che il bacillo abbia un'azione diretta sulle pareti dei vasi, giacchè gli stessi autori ottennero il medesimo risultato coll'inoculazione sperimentale

della tubercolosi, e quest'affezione può negli animali esistere spontaneamente: degenerazione amiloide del fegato nel fagiano (Roger, Brault). È impossibile sostenere che in questi ultimi casi sia il bacillo che agisca, sappiamo che esso determina col suo contatto degenerazione vitrea e caseosa ben diverse dalla degenerazione amiloide (*a*).

L'intermediario obbligato fra la produzione dell'amiloide e l'infiltrazione della parete vascolare pare dunque risiedere in un'alterazione speciale del sangue. Tutte le ricerche debbono indirizzarsi a stabilire tale stato discrasico del sangue.

Un fatto molto importante, se esatto, si è la rapidità dello sviluppo, in certi casi, della sostanza amiloide. Cohnheim avrebbe trovato reni amiloidi in soldati morti due mesi e mezzo soltanto dopo essere stati feriti.

Alla serie delle malattie note come capaci di accompagnarsi a degenerazione amiloide possiamo aggiungere la lepra (Cornil) e la malaria (Cornil e Brault). È dimostrato che l'azione di quest'ultima si riscontra in via eccezionale; e perciò, essendo scarse le osservazioni dimostrative, dobbiamo fare molte riserve sull'influenza della malaria, perchè facilmente avrebbe potuto sfuggirci un'affezione intercorrente amilogena.

Sintomi. — Lasciando in disparte le osservazioni di Cohnheim, siamo autorizzati ad ammettere che, in generale, la degenerazione amiloide decorre lentamente ed insidiosamente. Nei primi stadii si svolge come le nefriti croniche primitive. Però, cercandola, la si può diagnosticare abbastanza presto od almeno sospettare l'inizio del suo sviluppo. Supposte queste circostanze, il primo sintoma che colpisce l'attenzione è la presenza di *albumina* nelle urine. Nel primo mese la quantità ne è scarsa, ma ben presto pare che la malattia decorra come la lesione e che riveli quella irregolarità di distribuzione che abbiamo già descritto. Difatti, secondo Bartels, non è raro osservare nei primi stadii dell'affezione un processo acuto renale con albuminuria discretamente abbondante, la quantità di questa poi diminuisce e per lunghi anni resta ad un livello medio per aumentare di nuovo ad una certa epoca, quando la malattia si aggrava. La quantità di albumina può arrivare a parecchi grammi per litro ed oltrepassare, come noi osservammo, 10, 12 grammi nelle 24 ore, arrivare anche a 19 e sino al massimo di 31 (Bartels).

Ordinariamente le *urine* sono abbondanti, trasparentissime, perfettamente limpide con un leggiero riflesso giallo-verdastro, benchè gli ammalati non siano costretti al regime latteo. Queste urine chiare e fluide sono proprie dell'inizio e del periodo di stato dell'affezione. Nei casi più puri esiste sempre la poliuria (Grainger-Stewart), ma non bisogna credere si trovi in tutti gli individui affetti da degenerazione amiloide. Diverse complicazioni possono impedirne la produzione; Grainger-Stewart, difatti, fa notare che la diarrea incoercibile che accompagna l'estendersi della degenerazione amiloide all'intestino, o lo sviluppo di una tubercolosi intestinale, svia l'acqua dalle sue vie naturali e fa diminuire grandemente la quantità delle urine. Lo stesso può accadere per un attacco infiammatorio acuto del rene. In un periodo avanzato della malattia, quando la tensione arteriosa diminuisce, giacchè l'ipertrofia del cuore in questa

(*a*) [Anche recentemente il dott. N. P. Krawkow riuscì a produrre sperimentalmente la degenerazione amiloide negli organi specialmente coll'iniezione sottocutanea di colture in brodo di stafilococco aureo; anche il bacillo piocianico, il vibrione del colèra, i batterii della putrefazione gli diedero identici risultati, per quanto meno costanti e meno chiari. V. Ueber bei Thieren esperimentell hervorgerufener Amyloid.; *Centralbl. f. Allg. Path. u. Path. Anat.*, VI Bd., n. 9, 1895 (S.)].

affezione è rarissima, si vedono pure le urine diventare torbide, oscure, quasi fuligginose. Già Murchison nel suo *Trattato delle malattie del fegato* diceva che nella nefrite amiloide, a meno di complicazioni, la quantità di urina eliminata nelle 24 ore varia da un litro e mezzo a due litri e ciò per la maggior parte della durata della malattia. Dickinson, Rosenstein, W. Robert, Ralfe, Purdy, Bartels condividono quest'opinione. Wagner riferisce un piccolo numero di casi che depongono per essa; Charcot dà un'importanza secondaria alla poliuria nella degenerazione amiloide.

Grainger-Stewart va più lungi di tutti gli autori precitati, giacchè afferma di aver diagnosticato quest'affezione solo dall'aumento della diuresi, molto prima della comparsa dell'albuminuria. Se, egli dice, un ammalato presenta il fegato e la milza notevolmente aumentati di volume, e non troviamo nè nell'anamnesi nè nei sintomi presenti poliuria, dobbiamo lasciare sospesa la diagnosi. Grainger-Stewart insiste molto sull'importanza di tale poliuria precoce. Fra le altre, cita la storia di un ammalato che al momento della sua entrata all'ospedale eliminava 3200 cent. cubici di urina, dieci giorni dopo 6400 ed altre 5 settimane dopo 8600 nelle ventiquattro ore. In principio in queste urine non si trovò albumina, dopo qualche giorno l'acido picrico ne svelò delle traccie e, dieci giorni più tardi, l'acido nitrico, reattivo meno sensibile, cominciò a precipitarla; un mese dopo si ebbe gr. 1,7 per mille, dopo due mesi gr. 3,2 e cinque o sei giorni più tardi gr. 6 per mille.

Nella degenerazione amiloide l'albumina subisce delle oscillazioni, ma non presenta, come in certe nefriti subacute, delle variazioni notevoli da un giorno all'altro e, specialmente, non iscomparve per periodi più o meno lunghi. Una volta comparsa, persiste finchè le urine diventano scarse, il che però non avviene che in uno stadio molto avanzato della malattia.

Gli autori non si accordano sulla qualità dell'albumina che passa attraverso al rene. Gli uni credono che essa sia costituita in proporzioni presso a poco normali da sierina e globulina, nello stesso rapporto cioè in cui queste due sostanze si trovano nel siero del sangue. Altri, fra i quali Edlefsen, Bartels, Senator, sostengono che la maggior parte dell'albumina delle urine sia costituita da globulina. Senator però, come già dicemmo (pag. 53), fa molte riserve. Grainger-Stewart, per conto suo, praticò un'analisi col processo della diluizione proposto da W. Robert e trovò in una data quantità di urine gr. 0,715 di sierina e gr. 0,286 di globulina. È questo un risultato affatto contrario a quello ottenuto dagli autori precedenti.

I *cilindri*, che mancano negli stadii iniziali dell'affezione, diventano in seguito abbondanti. Sono cilindri larghi, cerei o colloidei, spessi, che si colorano facilmente col carmino, coi colori di anilina e colla tintura di jodio, ma in essi non si ottiene mai una spiccata reazione amiloide come pretesero certi autori. Questi cilindri assumono talvolta la forma ricurva e la disposizione a succhiello. Se la degenerazione amiloide affetta un rene già ammalato o se la stessa ha durato molto a lungo ed il rene cade in atrofia, l'albumina può diminuire ed i cilindri mancare affatto od essere scarsi. In via generale, se, trovandoci in presenza di un ammalato anemico, cachettico, pallido, gonfio, se ne esamina l'urina a più riprese senza trovarvi, dopo un certo tempo, albumina, non saremo autorizzati a diagnosticare una degenerazione amiloide.

Il periodo di stato di questa malattia, caratterizzato dall'aspetto delle urine e dalla quantità giornaliera dell'albumina, può durare molto a lungo. Se

l'affezione si aggrava, possiamo assistere all'insorgenza di disturbi dipendenti, gli uni dallo stato del rene, gli altri da malattie concomitanti.

Il sintoma più importante di tutti è senza dubbio la *diarrea*. Esso è frequentissimo ed in rapporto collo svolgersi di una tubercolosi intestinale associata o no a degenerazione amiloide dell'intestino. Le affezioni sifilitiche vi si riscontrano abbastanza di rado e non possono esserne incriminate. Finalmente, bisogna pensare alla possibilità di disturbi digestivi, in rapporto collo sviluppo di fenomeni uremici. Bartels non ammette guari l'uremia nella degenerazione amiloide, e tuttavia cita dei casi dimostrativi; noi crediamo che essa sia meno rara di quanto egli creda, per averne visto parecchi casi. Se alla diarrea incoercibile, escluso ogni sospetto di tubercolosi, si aggiungono vomiti, vi hanno molte probabilità che questi sintomi siano il preludio di un'uremia gastro-intestinale. Gli ammalati vanno indebolendosi e si avviano verso la cachessia finale senza presentare edemi od anasarca.

È questo, difatti, un sintoma raro, forse dovuto alla frequenza ed abbondanza della derivazione intestinale diarroica; ma, quando questa manca, può arrivare alla stessa imponenza che nelle nefriti a decorso lento di tutt'altra origine, e noi abbiamo avuto l'occasione di vedere degli ammalati completamente anasarcatici sino alla morte. Il coma, preceduto da periodi di sonnolenza, può chiudere la scena; le convulsioni sono eccezionali.

Del resto non bisogna dimenticare che la malattia non arriva ordinariamente a percorrere tutti i suoi stadii. Sono frequenti le complicazioni viscerali e, prima di tutte, quelle da parte del polmone (pneumonite, pleurite). Le pleuriti sono spesso purulente, come anche le pericarditi intercorrenti. Sovente pure il decorso della degenerazione amiloide è interrotto dall'insorgere di una tubercolosi polmonare, dall'esaurimento determinato da un'enterite tubercolare, da una suppurazione ossea diuturna con tragitti fistolosi insanabili. Tutte queste complicazioni sono proprie della storia della tubercolosi e debbono essere qui solo ricordate. Lo stesso dicasi delle risipole e dei flemmoni che si innestano su piaghe suppuranti. In un caso concernente un ammalato morto per un flemmone trovammo embolismi microbici in un certo numero di glomeruli, le cui anse vascolari erano in parte rimaste pervie.

Bartels fa notare la rarità dell'ipertrofia del cuore, che non avrebbe constatato che in caso di reni chiaramente atrofici. Perciò dovremo ricercare se l'atrofia è anteriore o consecutiva alla degenerazione amiloide. Bartels non si pronuncia su questo argomento; meno esitante si mostra riguardo alla nefrite parenchimatosa cronica, giacchè, se ammette che quest'affezione può condurre al piccolo rene grasso granuloso, dimostra che questa atrofia non è mai molto grave; il rene è diminuito di volume, senza che la sua atrofia non arrivi mai al grado delle atrofie croniche progressive. Crediamo che lo stesso succeda per la degenerazione amiloide; l'organo può essere di dimensioni medie, e, se eccezionalmente è di volume molto piccolo, esso, da quanto abbiamo osservato, è in rapporto con un'atrofia renale antecedente o con lesioni complesse del rene come quell'atrofia con trasformazione microcistica, della quale abbiamo parlato. Insomma, dato il piccolo numero di casi pubblicati, la questione è ancora *sub judice*. Ciò non di meno, in un nostro caso, si trovò evidente la diminuzione di volume dell'organo. Grainger-Stewart e Fürbringer si mostrano molto più assoluti. Secondo questi autori, negli ammalati che sopravvivono a lungo, tre anni od anche più, i reni subiscono un'atrofia più o meno considerevole, talora leggera, tal'altra imponente. Se l'affezione è molto antica, i reni rassomigliano affatto a quelli della cirrosi avanzata, ma ne

differiscono per la loro struttura meno fibrosa. I canalicoli collabiscono e si atrofizzano per assorbimento molecola per molecola del loro contenuto; questa descrizione si avvicina molto a quella da noi riferita.

Insomma, l'ipertrofia del cuore è poco frequente (1), e dipende quasi sempre da una semplice associazione morbosa; ma la si può anche riscontrare nel rene amiloide atrofizzato (Fürbringer). In quanto all'emorragia cerebrale non venne mai osservata come termine dell'affezione.

Finalmente, secondo Bartels, Lancereaux, la malattia può passare a guarigione, o, se questa non è completa, può aversi una notevole remissione dei sintomi per la cura jodica, come si osserva nei sifilitici. Si potrebbe arrivare più direttamente allo stesso risultato sopprimendo la causa determinante la lesione renale, amputando, ad esempio, un arto che suppura. Anche Grainger-Stewart crede possibile una guarigione parziale o completa, ove si arrivi a togliere l'affezione primitiva; allora i reni possono subire una progressiva riparazione e ritornare al loro stato fisiologico. L'autore inglese avrebbe seguìto per più di venti anni un caso di questo genere, nel quale i reni ed il fegato erano contemporaneamente degenerati. La sua convinzione si confermò ancora alla lettura dei lavori di Dyce Duckworth (2) e di altri.

Diagnosi. — Non si può diagnosticare la degenerazione amiloide dei reni col solo esame fisico e dai caratteri delle urine. Non si hanno sintomi o gruppi di sintomi abbastanza precisi per affermarne l'esistenza.

Però non bisogna esagerare tale difficoltà diagnostica. Nei casi abbastanza numerosi, nei quali sono noti gli antecedenti patologici degli ammalati, se si trova albumina nelle urine si avranno già dei forti dubbii. Se inoltre, coll'esame dell'addome, notasi ancora un ingrossamento notevole del fegato e della milza ed a questi sintomi si aggiungono disturbi dell'apparato digerente caratterizzati specialmente da diarrea acquosa senza premiti nè coliche, potremo diagnosticare con moltissima probabilità una degenerazione amiloide.

Ma sappiamo che questo complesso sintomatico è di rado completo. Il fegato e la milza spesso conservano le loro dimensioni normali o sono difficilmente accessibili. D'altra parte, in certi periodi dell'infezione malarica, si può constatare un aumento di volume del fegato, una milza palpabile, albuminuria e diarrea. In questi casi si tratta di nefrite semplice senza degenerazione amiloide. Possiamo trovare un fegato ingrossato in certe varietà di epatite tubercolare, e l'albuminuria che l'accompagna può essere sintomatica sia di una nefrite diffusa, sia di una tubercolosi renale. Finalmente, la degenerazione amiloide può iniziarsi nel fegato o nella milza, il volume dei quali organi aumenta senza che il rene sembri ammalato, mentre forse è già colpito dalla degenerazione. D'altra parte Fürbringer pubblicò quattro casi, nei quali l'autopsia dimostrò che si era fatta una diagnosi sbagliata per la troppa importanza attribuita all'ipertrofia del fegato e della milza; si è in questi casi che converrà cercare la poliuria, sulla quale insiste tanto G. Stewart, sintoma che forse può essere scomparso dopo i primi stadii della malattia.

Si può ritenere in massima che ogni individuo cui minacci la tubercolosi polmonare, ogni vecchio sifilitico, il cui stato generale lascia qualche cosa a desiderare, sono più o meno esposti alle conseguenze di una degenerazione amiloide dei reni. Altrettanto dicasi dei bambini affetti da scrofolosi ganglionare

(1) V. più lungi al cap. *Sifilide renale*, II (p. 279), il riassunto di un caso con ipertrofia del cuore.
(2) Dyce Duckworth, *St-Bartholom. Hosp. Reports*.

suppurata o da carie delle ossa. Ma queste condizioni, per quanto favorevoli allo sviluppo della degenerazione dei reni, sono insufficienti da soli a determinarla. Difatti, questa sovente manca; ma, non appena si manifesta l'affezione renale, essa è quasi sempre svelata da tale modificazione profonda dell'organismo clinicamente caratterizzata da faccia pallida ed edematosa che, senza esagerare, si potrebbe chiamare facies amiloide.

Insomma, questa malattia si osserva specialmente in tutte le forme inveterate di tubercolosi e di sifilide. Per quest'ultima poi, non la si osserva mai nel periodo secondario, ma in un'epoca molto lontana dall' infezione, quando è manifesto il deperimento organico. La nefrite del periodo secondario è una nefrite diffusa, il decorso e le lesioni della quale sono affatto diversi.

Messo sull'avviso da questo insieme di condizioni, il medico deve ogni tanto praticare l'esame delle urine, e così può assistere ai primi stadi della degenerazione. Bartels aveva creduto di poter tirare partito dall'esame diretto delle urine e riteneva che le cellule ed i cilindri depositatisi in fondo al vaso presentassero qualche volta col jodio la reazione caratteristica dell'amiloide; in questo modo è facile sbagliarsi. Forse potrà attribuirsi maggiore importanza alla determinazione qualitativa delle albumine dell'urina, e converrà vedere se la globulina è in quantità maggiore della sierina; questione che, come dicemmo, è molto controversa.

Insomma, si giungerà a fare una diagnosi precisa specialmente dalla conoscenza degli antecedenti dell'ammalato e da un esame statico accurato. Nella maggior parte dei casi la nozione eziologica basta per istabilire la diagnosi, quando la storia della malattia è ricostruita intieramente. Non si dimentichi che negli ammalati indeboliti da malattie pregresse o da un antico stato cachettico, si possono osservare delle nefriti subacute; i sintomi loro però sono affatto diversi da quelli che si osservano nell'affezione che abbiamo ora studiato.

Prognosi. — La degenerazione amiloide ha una prognosi gravissima, dovuta alla sua incurabilità. Una volta stabilitasi quest'affezione, l'albuminuria persiste, determinando per la sua tenacità le lesioni invadenti il rene. Quantunque la malattia sia sovente di lunga durata, essa non perdona, per così dire, mai.

Questa alterazione è grave, tanto per la sua azione funesta sul rene, quanto perchè indica un deterioramento profondo dell'organismo.

Con tutto ciò Bartels ha descritto dei casi di guarigione. In essi i due ammalati erano stati curati col joduro di potassio: uno era chiaramente sifilitico; l'altro, benchè l'anamnesi fosse negativa, doveva la sua esistenza al miglioramento rapido, consecutivo alla cura jodica. La durata dell'affezione era stata di cinque anni nel primo caso e di sette nel secondo. Queste eccezioni, di cui l'esito felice si spiega con l'eziologia speciale, non sono sufficienti per diminuire la gravità della prognosi. Conviene prima di tutto accertarsi se si tratta veramente di *degenerazione amiloide;* la cosa non è improbabile, ma niente dimostrata.

Cura. — A nessuno verrebbe il pensiero, in caso d'una degenerazione amiloide confermata, di abbandonare la malattia a se stessa e nulla tentare. In quest'affezione, più che in ogni altra nefrite, bisogna combattere la causa prima degli accidenti. Perciò vediamo Bartels mettere in campo la questione di sapere, se non sarebbe possibile salvare la vita a più di un ammalato, sacrificando in tempo debito un membro, la cui suppurazione mantiene i disturbi renali. " Non solamente io non esiterei a farlo, egli dice, ma mi crederei in

dovere di farlo „. Si deve conchiudere con Bartels che la cura preventiva è una delle armi più attive, di cui il medico dispone contro il male. Essendo ben conosciuta l'azione funesta delle suppurazioni prolungate, la prima indicazione è di arrestarle e di sopprimere l'organo ammalato, quando esso è facilmente accessibile; questa indicazione riguarda particolarmente le tubercolosi ossee, articolari, gli ascessi ossifluenti, le infiltrazioni caseose con suppurazione dei ganglii, dei reni e del testicolo.

Si deve anche, secondo il caso, istituire una cura contro la tubercolosi e la sifilide. Dickinson, credendo che la malattia fosse dovuta alle perdite di sali alcalini sopportate dall'organismo in seguito a suppurazioni prolungate, prescrive internamente dei carbonati o dei sali alcalini a base organica.

In ogni circostanza, Bartels ordinava il joduro di potassio: è il solo medicamento che pare abbia un'influenza curativa. Nulla è più facile che sorvegliarne l'uso. Abbiamo già detto, a proposito della cura delle nefriti, che i differenti autori erano molto meno severi nel regime degli ammalati colpiti da *degenerazione amiloide*. Senza dare una grande importanza all'albumina, essi consigliano volentieri un'alimentazione ricostituente e molto azotata, composta di carni rosse, latte e vino. A questo regime si possono aggiungere i preparati ferruginosi, le inalazioni d'ossigeno, il massaggio e le frizioni della pelle, della quale si manterrà l'attività con bagni salati.

CAPITOLO XIV.

TUBERCOLOSI RENALE

Prima della Memoria di G. L. Bayle sui tubercoli, Morgagni e Baillie sono i soli che abbiano descritto od illustrato delle lesioni renali dovute alla tubercolosi. Bayle riferisce un caso interessantissimo, in cui sono illustrate le lesioni tubercolari dei reni, degli ureteri, della vescica, della prostata, dei testicoli e delle vescichette seminali. Il rene destro conteneva tre grossi tubercoli; il sinistro era sano, l'uretere invaso in tutta la sua estensione, la vescica coperta da ulcerazioni e da ecchimosi; le vescichette seminali contenevano una materia densa rassomigliante a magnesia un po' umettata d'acqua. Durante gli ultimi tempi della vita l'emissione dell'urina era qualche volta impedita da coaguli di sangue, l'espulsione dei quali non poteva avvenire che con molta difficoltà, e, alla fine di ciascuna minzione, i dolori uretrali erano più vivi. Howship descrive due casi, nei quali si avevano gravi sintomi di cistite.

Reynaud, in un lavoro sull'affezione tubercolare delle scimmie, notò la presenza di piccolissimi tubercoli nei reni. Ammon, nel 1834, pubblicò quattro osservazioni assai complete di tubercolosi renale; Rayer dà altre indicazioni senza importanza e raccoglie lui stesso 16 casi, che divide in tre serie. Nella prima sono compresi quelli, nei quali la sostanza tubercolare era semplicemente deposta nei reni senza dar luogo ad alcun sintoma da parte delle vie urinarie; nella seconda include quelli, in cui l'affezione tubercolare era limitata al rene ed al bacinetto; nella terza quelli, in cui la vescica, la prostata, il canale uretrale, erano tubercolosi insieme coi reni e cogli ureteri.

Anatomia patologica e patogenesi. — Tutte queste divisioni sono esatte ed alla lettura dei casi descritti da Rayer, si può passare in rivista la maggior parte delle alterazioni del rene nella tubercolosi, compresa la pielo-nefrite pure tubercolare.

La prima serie delle osservazioni di Rayer corrisponde nel suo insieme a ciò che ora noi descriviamo sotto il nome di *tubercolosi miliare.* Nel decorso d'una tubercolosi miliare febbrile, quale si osserva nei bambini, notasi frequentemente questa disseminazione di tubercoli nei due reni. Essa coincide quasi sempre con una tubercolosi non meno pronunciata della milza, che sovente è cosparsa da finissimi tubercoli.

Per istudiare la tubercolosi iniziale del rene e la localizzazione dei batterii al principio dell'affezione, conviene prendere in esame specialmente questi casi. Anche negli adulti si osservano tubercoli renali nel decorso della tubercolosi polmonare, ma come lesione accidentale per così dire, sì poco pronunciata che, dal punto di vista clinico, essa è trascurabile. La tubercolosi miliare dei fanciulli venne studiata accuratamente da Rilliet e Barthez. Come Rayer, questi autori notarono l'assenza di lesione dell'uretere; d'altronde, nella tubercolosi miliare acuta diffusa dell'adulto, ordinariamente si osserva lo stesso fatto: i reni soli sono colpiti. Durante l'evoluzione di questa forma miliare i due reni sono quasi sempre colpiti simultaneamente, mentre invece nella tubercolosi cronica dell'organo, uno dei reni è spesso immune.

Non vi ha localizzazione costante delle granulazioni tubercolari nella tubercolosi miliare. Le due sostanze corticale e midollare sono colpite nello stesso tempo; qualche volta le piramidi contengono più tubercoli che non la regione del labirinto; è questa però una disposizione assai rara. Le granulazioni esaminate in questo periodo del loro sviluppo sono grigie, molto piccole e trasparenti, od un po' più grosse e biancastre, od anche perfettamente gialle: all'esame microscopico si trovano non solamente disseminate lungo i vasi, ma si vedono affettare i rapporti più intimi colle differenti parti del rene, senza ordine e quasi a caso, come se l'organo fosse stato crivellato da pallini di piombo.

Esse occupano adunque indifferentemente il tessuto connettivo perivascolare, il decorso di un vaso, di un glomerulo, o lo spazio corrispondente a più canalicoli contigui. Il tessuto tubercolare presenta nel rene le stesse particolarità che negli altri organi; esso cioè invade le parti a poco a poco, occupando due o tre sezioni dei canalicoli contorti e non estendendosi centrifugamente che su di un piccolo segmento dei canalicoli più vicini. Anche i glomeruli non sono sempre invasi intieramente, restando libera una parte della loro circonferenza, l'altra è invasa e parzialmente caseificata colla parte adiacente della capsula di Bowman e di due o tre canalicoli periglomerulari. In queste piccole masse si osservano presto la caseificazione e l'aspetto vitreo, e dopo pochissimo tempo compaiono le cellule giganti. Quando il *tubercolo* arriva ad un certo volume, si possono distinguere al microscopio dei nodi tubercolari e dei noduli elementari con cellule giganti, ma è impossibile definire dove la lesione abbia avuto il suo inizio. Per esempio se, facendo una sezione del rene parallela all'asse delle piramidi, si trovano in prossimità di un'arteriuzza glomerulare dei piccoli tubercoli infiltrati, non è per nulla certo ch'essi abbiano principiato da essa e si siano man mano estesi fino alle parti che distano maggiormente da siffatte arterie; essi hanno potuto benissimo svilupparsi fin da principio al contatto dei capillari emanati dall'arteriuzza efferente in piena sostanza corticale.

Siffatta forma di tubercolosi renale è generalmente isolata in questo senso che l'uretere, la vescica e gli organi genito-urinari restano immuni. Nelle altre forme, tutte queste parti possono essere colpite e presentare lesioni tubercolari di differente data. Ma, in cambio, la localizzazione nel rene non è bilaterale; uno solo di questi organi si presenta alterato. Si trovano allora in uno dei reni, più sovente nel destro, due o tre tubercoli, e talvolta anche di più, del volume d'una nocciola fino ad una mandorla o ad una noce, situati in un'estremità dell'organo e comunicanti o no colle vie d'emissione. Sovente una delle piramidi è infiltrata fino alla sua sommità dal tubercolo, ed è così che la lesione sembra si propaghi da principio ai calici, indi al bacinetto.

La *pielite tubercolare* è frequentemente unita alla tubercolosi renale, e può essere semplice, cioè il bacinetto ha conservato la sua forma e le sue dimensioni abituali. La mucosa iniettata qua e là da arborizzazioni estremamente fitte è sollevata da granulazioni di qualunque volume; se la lesione è antica, il bacinetto può essere dilatato e rigido con una parete di parecchi millimetri di spessore. Il più delle volte le pareti dell'uretere offrono lo stesso spessore in tutta la lunghezza fino alla vescica. Esso è allora trasformato in tubo pieno e rigido, il quale, su d'una sezione trasversale, presenta al centro della sezione un piccolo pertugio, vestigio della sua cavità centrale, oppure in un tubo cavo, le cui pareti molto spesse sono nello stesso tempo dilatate. La mucosa dell'uretere pare allora ricoperta da una cotenna bianco-giallastra di infiltrazione tubercolosa, che si trova cogli stessi caratteri alla superficie del bacinetto. Di regola generale la vescica è colpita, ma non c'è nulla di costante. Rayer cita un'osservazione della sua seconda serie, in cui le lesioni si arrestavano al bacinetto, e l'uretere e la vescica erano sani: nella sua terza serie presenta parecchie osservazioni di tubercolosi incompleta delle vie urinarie. Così la lesione può invadere il rene, i bacinetti ed insieme anche l'uretere in tutta la sua estensione, ma arrestarsi alla vescica, la cui mucosa è semplicemente alterata al livello dell'uretere ammalato. Esistono fatti egualmente curiosi, dei quali ci serviremo per istabilire il decorso della tubercolosi nelle vie urinarie, ed in cui si vedono il rene, il bacino, l'uretere completamente colpiti, *la vescica sana*, la prostata infiltrata e l'uretra coperta di ulceri; oppure la vescica leggermente ulcerata al livello del trigono, mentre le vie urinarie superiori sono in uno stato di degenerazione molto avanzata.

Ultimamente ancora osservammo la disposizione seguente: in un fanciullo morto di tubercolosi, uno dei reni era completamente trasformato in una massa caseosa, l'altro era normale, la vescica senza granulazioni nè ulceri. La milza era cosparsa di tubercoli, i polmoni ugualmente, la lesione renale pareva la più antica.

In molte altre circostanze la vescica partecipa largamente alla malattia: la mucosa è talvolta sollevata da piccole granulazioni quasi sempre coperte da ulceri di dimensione variabile. Quando le vescichette seminali ed i testicoli sono colpiti, è difficile stabilire la successione delle lesioni se non coll'anamnesi. Come diremo di poi, Cayla suppone che, in questi casi complessi, la tubercolosi si sia propagata dall'alto al basso.

La tubercolosi del rene può raggiungere un grado più avanzato. Fin allora le lesioni non hanno dato luogo a nessuna complicazione, ma assai di frequente i grossi tubercoli conglomerati del rene subiscono la metamorfosi caseosa ed anche la putrida. Il tubercolo rammollito viene eliminato in parte nei bacinetti, che partecipano ben tosto all'infiammazione e consecutivamente si

sviluppa una pielite tubercolare suppurata. Il lavorìo di rammollimento del rene prosegue e determina la successiva scomparsa dei calici e delle piramidi; l'organo nel suo insieme si trova cosparso di cavità anfrattuose, aprentisi nel bacino per mezzo d'una larga apertura e ripiene di un miscuglio di sostanza tubercolare e di pus. La parete di queste caverne presenta la medesima disposizione a strati concentrici, quale si osserva nei grossi tubercoli del polmone, del fegato, del testicolo o di qualunque altro organo: al centro, in contatto colla cavità, una zona caseificata e necrosata; più all'esterno uno strato d'infiltrazione tubercolare con cellule giganti e cicatrizzazione parziale della parete; infine una zona esterna in cui si trovano le differenti parti dell'organo, canalicoli e glomeruli. Alcune di queste cavità sono in contatto quasi immediato colla membrana esterna inspessita al loro livello; il microscopio non può più riconoscere in questa parete nessuna traccia dell'organo. Se si esamina la superficie del rene, si vedono sovente dei grossi tubercoli far prominenza attraverso alla capsula assottigliata; l'organo nel suo insieme è spesso molto *aumentato di volume*.

L'uretere non è sempre permeabile, e qualche volta è sede di un restringimento notevole, come può anche obliterarsi. Si osserverà adunque non solamente la fusione purulenta tubercolare di cui parliamo, ma ancora tutta la serie dei fenomeni di distensione e di retrodilatazione che accompagnano le stenosi degli ureteri. Quando l'uretere è completamente obliterato, si può osservare sia l'*idronefrosi tubercolare*, sia la *degenerazione massiva* del rene che Tuffier paragona ad una cistite dermoide. Essa è costituita da una massa solida densa, molto somigliante al mastice dei vetrai, inchiusa in una membrana sottile e trasparente, da cui partono dei fini sepimenti, che la dividono e la sostengono, e può occupare il rene ed i bacinetti, nonchè prolungarsi un po' nell'uretere. Nell'idronefrosi, il liquido è assolutamente trasparente, ma contiene dei bacilli tubercolari, come è dimostrato dall'esame microscopico e soprattutto dall'inoculazione (Tuffier).

Tali sono le forme principali della tubercolosi renale e del suo sistema escretore. Ed ora si può dire quale sia il decorso abituale della tubercolosi nell'apparato genito-urinario? Le lesioni renali precedono o seguono le alterazioni delle vie d'escrezione, uretere e vescica? A seconda delle osservazioni già citate, è certo: 1° che la tubercolosi renale può esistere sola (1); 2° che essa possa svilupparsi nello stesso tempo d'una tubercolosi dei bacinetti renali; 3° che l'uretere partecipa sovente della malattia nello stesso tempo del bacinetto e del rene. Insomma, in queste tre categorie di fatti, la tubercolosi ha cominciato dal rene ed ha seguìto un decorso discendente; la vescica però non vi prende nessuna parte.

Ma, anche frequentemente, si vedono le lesioni della vescica coincidere colla tubercolosi delle vie superiori, compreso il rene. Allora è permesso di esitare e sostenere, che la tubercolosi ha proceduto dal basso all'alto, dalla vescica al rene. A ciò si può immediatamente opporre che le lesioni della vescica sono sempre associate ad alterazioni dell'uretere e del rene, cioè che *mai, salvo una o due volte su più di cento casi*, la tubercolosi vescicale esiste da sola. D'altra parte, allorquando la tubercolosi ha quasi intieramente distrutto i differenti segmenti dell'apparato genito-urinario, può non estendersi alla vescica (osservazione X di Rayer), oppure non essere rappresentata in

(1) V. egualmente SCHUCHART, 20° Congresso della Soc. ted. di Chir., 1891.

questo organo che da piccole granulazioni recenti, mentre la parte superiore dell'apparato urinario è profondamente modificata (Cayla). L'osservazione di Rayer è tanto più istruttiva inquantochè, essendo incolume la vescica, la prostata e l'uretra erano invase dal processo. Cayla fa osservare che sovente la tubercolosi vescicale è limitata, come abbiam detto, all'orifizio di un uretere e localizzata quasi sempre, durante i primi periodi, al trigono, disposizione tutt'affatto in rapporto coll'idea di un'infezione secondaria al ristagno dell'urina, piena di bacilli, nelle parti più declivi. Ciò nulla meno bisogna riconoscere che lo sviluppo più avanzato della tubercolosi in un organo non è che una presunzione in favore della sua precedenza, poichè la tubercolosi può arrestarsi momentaneamente nel focolaio d'origine, e guadagnare di velocità in una colonia recente.

Si può trovare il motivo delle divergenze che regnano su tale questione, facendo notare che i chirurghi osservano in generale degli ammalati che presentano sintomi chiari di cistite, mentre i medici hanno più frequentemente l'occasione di constatare la tubercolosi limitata al rene ed alle parti superiori delle vie d'escrezione. Questa varietà di tubercolosi urinaria è difficile a riconoscersi; la malattia passa inosservata agli ammalati stessi, poichè spesse volte decorre in modo insidioso. Se la tubercolosi del rene e dei bacinetti non è cercata, non la si riconoscerà clinicamente che per mezzo delle sue manifestazioni più gravi, quando sopraggiunge l'ematuria, oppure si è formata una pielonefrite con urine putride. Si capirebbe del resto perchè la tubercolosi renale fosse così frequentemente limitata ad un rene, se provenisse dalla vescica? Senza dubbio la storia delle cistiti e delle pielonefriti ascendenti ci dimostra come uno degli ureteri possa essere normale, mentre l'altro è alterato, ma giammai in questa proporzione. Non v'ha che una categoria sola di fatti in cui può ammettersi il decorso ascendente della tubercolosi, ed è quando si presenta stenosi dell'uretra o degli ureteri con ritenzione e retrodilatazione.

Ciò nulla meno, noi non dividiamo su questo punto l'opinione di Cayla il quale, non avendo ottenuto tubercolosi renale in seguito all'iniezione dei bacilli della tubercolosi aviaria nell'uretere d'una cavia precedentemente legato, ma solamente un'atrofia semplice del rene come nelle esperienze di Straus, ne conchiude che la tubercolosi non può risalire il corso dell'urina. Questa esperienza non durò che sette settimane; essa ha pertanto il suo valore e dimostra che è difficile ad ottenersi l'infezione ascendente; ma in seguito Albarran vi è riuscito.

Noi accettiamo insomma con Rayer, Rokitansky, Cornil, Lecorché e Cohnheim (1), che la tubercolosi urinaria presenta, nella maggior parte dei casi, un decorso discendente, riconoscendo però sempre che vi sono eccezioni, di cui bisogna tener conto. L'osservazione di Cornil, citata da Cayla (2), prova che la tubercolosi vescicale può essere isolata e primitiva. Il primo stadio della malattia può anche verificarsi nel bacinetto, come noi abbiamo osservato. Tuffier parla di un fatto simile. Secondo Cayla, la *tubercolosi genitale* sarebbe quasi sempre secondaria ad una tubercolosi urinaria discendente; in questo apparato il decorso invadente dell'affezione avverrebbe, come nella blenorragia retrograda, dall'uretra posteriore e dalla prostata alle vescichette seminali ed al testicolo. Ma Guyon afferma che le lesioni di queste parti possono esistere senza che vi sia tubercolosi urinaria, e sarebbe questo per lui il caso più

---

(1) Cohnheim, Tuberculose considérée au point de vue de la doctrine de l'infection; Trad. 1882.

(2) Cayla, De la tuberculisation des organes génito-urinaires; Thèse de Paris, 1887.

frequente; molti fatti ora stabiliscono la localizzazione della tubercolosi nel testicolo e la contaminazione secondaria dell'uretra posteriore e della prostata. Insomma, ciascuno degli organi dell'apparato genito-urinario può costituire il punto di partenza d'una tubercolosi localizzata o invadente; è solo questione di frequenza.

Tre punti ci sembrano dimostrati in questa discussione: 1° il decorso discendente della tubercolosi nelle vie urinarie; 2° l'associazione abituale, ma non fatale, della tubercolosi del rene e di quella della vescica; 3° la rarità della tubercolosi primitiva della vescica in confronto colla frequenza della localizzazione primitiva della malattia nel rene.

Ci resta ancora da esaminare per quale meccanismo la tubercolosi affetta il rene. Per risolvere tale questione non bisogna studiare i grossi tubercoli conglomerati, nè le cavità tortuose ed intricate, di cui l'organo è cosparso nelle sue ultime fasi di distruzione, ma invece le lesioni del primo stadio, i nodi tubercolari più fini. Non si può ammettere, con Wesener, che i bacilli tubercolari siano più abbondanti e più frequenti nelle forme croniche di tubercolosi renale che non negli attacchi acuti. Baumgarten, Cornil, Durand-Fardel hanno visto che la tubercolosi miliare è, nel rene, quasi inseparabile da una influenza bacillare attuale.

Baumgarten trovò i bacilli tubercolari nell'epitelio dei canalicoli contorti e suppone che provengano dai capillari vicini, senza dubbio anche dai glomeruli, dove hanno potuto arrestarsi per un po' di tempo. Durand-Fardel dimostrò col metodo d'Ehrlich la presenza dei bacilli della tubercolosi nell'interno delle anse glomerulari e nel lume dei vasi d'una certa grossezza.

Questo reperto stabilisce decisamente il trasporto dei bacilli pel sangue, ma non implica per nulla che la tubercolosi glomerulare sia il più ordinario punto di partenza della lesione renale. È da presumersi che i bacilli oltrepassino abitualmente il reticolo dei glomeruli e vadano a perdersi, come l'indica la topografia delle granulazioni, in differenti punti della sostanza corticale, ed anche frequentemente, nella sostanza midollare (Rayer). Che i bacilli provengano dai glomeruli, dai capillari intertubulari, o restino aderenti allo epitelio dei canalicoli contorti, come ammette Baumgarten, a partire da questo momento, la colonia tubercolare si costituisce ed il tubercolo si estende in modo eccentrico, come di regola, producendo le varietà di granulazioni, di cui abbiamo parlato nel principio di questo capitolo. Baumgarten attribuisce una parte importante alle cellule dei canalicoli urinari nella costituzione del tubercolo. Sotto l'influenza dell'irritazione bacillare, i nuclei degli epitelii presentano figure cariocinetiche, a questo periodo succede una neoformazione epitelioide, la parete del tubo cede alla compressione prodotta dallo accumulo delle nuove cellule, i noduli vicini si riuniscono. Non è che tardi che le cellule epitelioidi assumono l'aspetto di elementi embrionari.

L'esame di parecchi reni colpiti da tubercolosi ci ha permesso di constatare le seguenti disposizioni: quando un tubo urinifero è invaso da bacilli, le cellule, dopo una breve fase d'irritazione, si gonfiano, si caseificano e formano una massa protoplasmatica senza separazioni distinte, al centro della quale si trovano talvolta dei bacilli tubercolari; la medesima disposizione si osserva nel testicolo. Il più delle volte, dei piccoli noduli, ove gli elementi più numerosi sono rappresentati da cellule linfatiche, occupano gli spazi intercanalicolari e contengono delle cellule giganti. In cinque casi su cinque di tubercolosi miliare del rene era manifesta la presenza dei bacilli al centro di questi

noduli e nelle *cellule giganti*. Infine, in due casi d'infiltrazione tubercolare confluente, dei grossi tubercoli situati presso al bacinetto contenevano qualche bacillo. I reni colpiti da tubercolosi miliare appartenevano a tisici e sono stati raccolti a caso; possiamo conchiudere che la presenza dei bacilli nei giovani tubercoli del rene è quasi costante. È pure questa l'opinione di Cornil e Babès.

A questi noduli elementari possono succedere dei tubercoli più voluminosi; e, siccome questi noduli si trovano nel rene, durante il corso delle differenti forme della tubercolosi, si può ammettere che i grossi tubercoli isolati, trovati nella sostanza corticale, provengono da emboli bacillari che risalgono senza dubbio ad un'epoca lontana. La lesione renale è sovente coperta da una tubercolosi polmonare, talvolta complicata da disordini da parte della laringe, dell'intestino o di altri organi. Nulla è più irregolare della distribuzione di questi emboli; essi si formano in un punto qualunque del rene e dell'apparato urinario, come pure è dimostrato che dei noduli primitivi possono svilupparsi nella vescica, nella prostata o nel testicolo. Questa osservazione non contraddice per nulla a quanto abbiamo detto a proposito del decorso discendente della tubercolosi nelle vie urinarie, essa permette soltanto di spiegare i fatti eccezionali.

I reni ammalati possono aderire alle parti vicine per mezzo di un'infiltrazione di perinefrite tubercolare; il più delle volte questa infiammazione, sviluppata intorno al rene, è purulenta o semplicemente fibrosa. L'intestino, la vena cava, il fegato possono venire così in contatto coll'organo alterato. I tubercoli del rene non si sviluppano sempre in maniera continua ed indefinita; le pareti delle anfrattuosità tubercolari sono qualche volta incrostate di sali calcari; tubercoli isolati possono pure subire questa trasformazione (Cruveilhier, Lebert, Lancereaux). È questa una tendenza alla guarigione dei tubercoli, che del resto può anche ottenersi colla semplice trasformazione fibrosa. Questo lavorìo di cicatrizzazione è di rado generale, ma localizzato ad un certo numero di tubercoli.

Accanto alle lesioni tubercolari propriamente dette, la cui metamorfosi caseosa riconosce come origine l'impregnazione bacillare, si descrisse una nefrite tubercolare caratterizzata dall'infiltrazione di grasso dell'epitelio dei *tubuli contorti* e dalla necrosi da coagulazione degli stessi elementi. Contemporaneamente si avrebbe ipertrofia del tessuto connettivo. Secondo Coffin, si tratterebbe di una vera nefrite infettiva sotto la dipendenza del bacillo stesso. L'esistenza di questa nefrite con necrosi degli epitelii non ci pare stabilita molto chiaramente. L'infiltrazione grassosa delle cellule e la disintegrazione epiteliale non sono in nessun organo l'effetto immediato dell'azione del bacillo di cui invece conosciamo la parte indiscutibile che ha nel processo di metamorfosi vitrea o caseosa. Ciò che ci obbliga ad essere alquanto riservati su questo punto si è che fra i veleni di origine tubercolare isolati fin'ora, ve ne hanno di attivissimi, la cui azione è diversa, ma determina delle vere nefriti, come la linfa di Koch e la tubercolosi attenuata di Grancher; questo argomento venne già trattato più sopra.

Sintomi. — La tubercolosi renale è un'affezione rara, che, il più delle volte, passa inosservata. Ciò accade specialmente pella tubercolosi miliare del rene, tanto che accompagni un attacco di tubercolosi miliare generale nel fanciullo, quanto che si sviluppi nel corso di una tubercolosi cronica in un adulto. In certi casi si constatò la comparsa di *ematurie*, che duravano continuate da parecchi mesi consecutivi. La *poliuria* è un sintoma spesso molto appariscente

fin dal principio della malattia; essa si manifesta sotto una forma intermittente e, nei primi periodi, l'urina è sempre limpida.

Finalmente qualche volta si trova nell'urina dell'albumina, ma l'albuminuria può altresì dipendere, come faceva notare Rayer, da molte cause affatto differenti e la tubercolosi renale coincidere con una nefrite albuminosa cronica. Si può aggiungere al numero delle lesioni associate alla malattia la degenerazione amiloide.

I reni infiltrati da granulazioni miliari o contenenti una grande quantità di grossi tubercoli non sono, il più delle volte, aumentati di volume tanto da costituire una massa sensibile alla palpazione, ad eccezione però che non vi sia nel medesimo tempo un ostacolo al passaggio dell'urina, determinato da una infiltrazione tubercolare dell'uretere (Rayer). Perciò l'esame del rene, nei casi nei quali si sospetta un'infiltrazione tubercolare dell'organo, rimane d'ordinario infruttuosa. La cosa è affatto diversa quando si ha anche pielonefrite; l'organo allora è facilmente accessibile e determina una sporgenza arrotondata o moltilobata, di cui si possono benissimo fissare le dimensioni e la mobilità colla palpazione bimanuale. Il tumore è renitente o fluttuante, ordinariamente doloroso alla pressione ed affatto simile ad una pionefrosi semplice. L'uretere può essere seguìto nella sua metà inferiore del suo tragitto nella fossa iliaca sotto forma di un cordone duro, tortuoso, grosso (Le Dentu).

Gli ammalati avvertono a volte nella regione lombare un dolore lancinante o gravativo, che può crescere colla percussione profonda, ma che non indica sempre, secondo Rayer, la presenza di un deposito tubercolare nei reni. Questo dolore invece si osserva molto comunemente nella pielonefrite tubercolare; esso aumenta nei periodi di ritenzione e scompare quando con un'abbondante minzione vengono portate via tutte le sostanze ritenute. In questi periodi di ritenzione gli ammalati soffrono malessere, disturbi digestivi ed anche febbre; la salute si ristabilisce colla comparsa delle urine purulente. In altri casi, in seguito al rammollimento dei tubercoli in comunicazione coi bacinetti, delle parti solide si distaccano e si immettono nell'uretere producendo un dolore simile a quello della colica nefritica (Tuffier, Dreyfus-Brisac, Nourric). Gli stessi sintomi possono aversi quando vengono eliminati dei piccoli coaguli di sangue. Il dolore persiste anche dopo gli accessi, irradiandosi alle coscie, lungo il decorso dell'uretere; i pazienti provano anche una specie di lombaggine permanente o intermittente, donde la loro attitudine particolare nella deambulazione.

La coincidenza dell'infiammazione della vescica e specialmente della cistite tubercolare colla degenerazione tubercolare dei reni e dei loro condotti escretori, ci spiega, al dire di Rayer, la ragione per cui si osservarono qualche volta negli ammalati una sensibilità morbosa all'ipogastrio, dei dolori più o meno vivi in principio, durante e dopo le emissioni dell'urina, che *sono poco abbondanti e molto frequenti*, e molti altri sintomi comuni a tutte le specie di cistite. — Secondo Guyon, Tapret (1), Tuffier, la frequenza delle minzioni è, come anche per Rayer, contrariamente alle idee degli autori inglesi, l'indice, non d'una tubercolosi renale, ma di una cistite tubercolare iniziale.

Le urine subiscono, nei diversi periodi della tubercolosi renale, delle rilevantissime modificazioni. Abbiamo già più sopra riferito che, accidentalmente e nelle fasi iniziali dell'affezione, possono prodursi delle *ematurie*. Sono delle emorragie flussionarie e congestizie quali si osservano nel primo periodo

(1) Tapret, Étude clinique sur la tuberculose urinaire; *Arch. gén. de Méd.*, 1878.

della tubercolosi polmonare. A misura che la malattia progredisce, queste ematurie si diradano e finiscono per iscomparire completamente, le si osservano anche nel periodo di stato. Negli intervalli, le urine sono generalmente assai abbondanti e limpide, ma a poco a poco le si vedono cambiare aspetto. Divengono torbide e scolorate, e restano tali dopo l'emissione, ma questi caratteri sono proprii di tutte le varietà di pielonefrite. Col riposo le orine lasciano depositare uno strato più o meno spesso di pus; la piuria è spontanea, costante e durevole (Guyon), ma la quantità eliminata varia da un giorno all'altro. Se l'eliminazione di pus cessa affatto, ciò accade quasi sempre in seguito ad un'ostruzione dell'uretere, ed allora le urine sono chiare, essendo che funziona solo l'altro rene. Nel deposito lasciato si scorgono sovente delle strie sanguigne, e si trova non solo del pus, come nella pielonefrite suppurativa, ma anche dei coaguli sanguigni abbastanza numerosi. Chopart, Lebert, Vogel dànno una grande importanza a questi coaguli per la diagnosi dell'ulcera tubercolare dei reni. La miscela della sostanza tubercolare coll'urina ha, del resto, questo di particolare, che si osservano sovente notevolissime differenze nella proporzione abnorme, non solo nelle varie emissioni di parecchi giorni, ma anche in quelle di un sol giorno (Rayer).

Le urine sono generalmente acide e molto raramente albuminose (Lacombe, Tapret). Il valore semeiologico di quest'albuminuria è dei più complessi; quando le urine sono francamente purulente e l'albumina è scarsa, allora nulla si avrebbe da stupirci. Ma in qualunque altra circostanza l'albuminuria indicherà quasi con certezza la coesistenza di una nefrite cronica, di una degenerazione amiloide, o l'intervento di una di quelle cause, alle quali Le Noir attribuisce una tale influenza. L'albuminuria persistente notata da Le Gendre (1), Revilliod, Cadet de Gassicourt, e l'edema osservato da Lancereaux, debbono essere attribuiti a lesioni croniche del rene.

Non v'ha dubbio che la tubercolosi del rene possa guarire; ma guarisce d'ordinario all'insaputa del medico o del chirurgo (Le Dentu). Si sa difatti che le autopsie rivelano cicatrizzazione e calcificazione dei tubercoli renali, quando sono poco numerosi ed isolati. Le Dentu e Tuffier credono che detto miglioramento possa effettuarsi dopo una operazione. Nelle forme più caratteristiche della tubercolosi renale, la morte avviene di regola, più o meno presto, secondo che l'affezione renale è associata o non a tubercolosi di altri organi, polmone, intestino, le cui lesioni assumono sovente una così rapida estensione. Secondo Roberts, la tubercolosi renale decorre più in fretta di quella della vescica, la malattia può durare un anno e mezzo, due anni, od anche soltanto sei mesi. In un caso di Tapret, durò due anni, il dolore lombare fu persistente e vi furono delle frequenti ematurie. Quando la malattia assume la forma della pielonefrite suppurativa con retrodilatazione, si osserva spesso sopravvenire un rapido dimagramento con disturbi digestivi pronunciati, anoressia, diarrea, febbre remittente, poi febbre etica. Se i due reni sono infiltrati e scavati da caverne con distruzione quasi completa della loro sostanza, la morte può avvenire in conseguenza dell'uremia. Questo esito infausto è raro, poichè la tubercolosi o manca o è pochissimo sviluppata in uno dei due reni.

L'invasione delle differenti parti dell'apparato genitale, prostata, vescichette seminali, testicolo, non può essere considerata come un'eccezione, anzi ne è per così dire la regola, ma gli organi posti in vicinanza del rene possono a loro volta essere invasi dal processo. Lendberg avrebbe osservato un ammalato

(1) Brissaud, Du rein tuberculeux médical; *Gaz. hebd.*, 1886.

sopravvivere diciotto mesi all'apertura di un focolaio tubercolare renale nel peritoneo. Le Dentu e Tuffier parlano di ascessi perinefritici, che determinarono la morte per setticemia o in seguito alla loro apertura nell'intestino. In tutti i casi, se l'ascesso si apre all'esterno e ne segue la guarigione, rimane però sempre una fistola lombare persistente. Rayer notò lo sviluppo successivo di una carie delle vertebre lombari o dorsali inferiori, e d'una tubercolosi renale, ciò che si spiega mediante i rapporti che gli ascessi per congestione assumono progredendo dalla colonna vertebrale verso la fossa iliaca.

Diagnosi. — Dopo ciò che si è detto dei sintomi, si vede che nulla vi ha di più variabile della sintomatologia della tubercolosi degli organi urinari. I noduli tubercolari piccoli costituiscono sempre dei reperti accidentali d'autopsia; se si sviluppano in un tubercolotico già esausto da una lunga malattia, sono poco numerosi, e, siccome la loro evoluzione è discreta, non vengono nemmeno sospettati; quando si trovano in grande quantità nei reni, passano inosservati in mezzo ai sintomi generali della tubercolosi miliare.

Se i tubercoli persistono nel rene ed acquistano una certa dimensione, non è quasi mai possibile, neanche in queste condizioni, dimostrarne l'esistenza. La frequenza delle minzioni è dovuta alla cistite, e non v'ha dubbio che, in quasi tutti i casi, nei quali i tubercoli renali esistono da lungo tempo, i disturbi da parte della vescica sono più costanti e più frequenti ad osservarsi. Ne risulta che in un ammalato di tubercolosi vescicale, prostatica ed epididimica, l'esistenza dei tubercoli nel rene non può essere diagnosticata, se gli altri sintomi di cui si è fatto cenno più sopra, dolore renale, tumefazione del rene, ematuria, non si trovano riuniti, o non si manifestarono in una fase anteriore dell'affezione.

Tutte le volte che la diagnosi riuscirà dubbia si dovrà tenere il massimo conto dello stato degli altri organi, e la statistica prova che quasi sempre i polmoni, le pleure, l'intestino, il peritoneo o l'apparato ganglionare, presentano lesioni, che precedono o determinano quelle dell'apparecchio urinario.

Appena è necessario ricordare che la diagnosi di pielonefrite tubercolare non offre, in generale, alcuna difficoltà. Pur trascurando l'anamnesi ed i sintomi chiari di tubercolosi presentati dagli ammalati, i caratteri dell'urina, l'aspetto particolare del sedimento, la presenza dei grumi, degli ammassi di cristalli fosfatici, ed anche di avanzi calcari, non potranno lasciare nessun dubbio. Si deve, in tutti i casi, fare l'esame batteriologico dell'urina, o meglio l'inoculazione esperimentale; imperciocchè, anche nelle tubercolosi evidenti del rene la ricerca batteriologica può riuscire negativa. Stabilita la diagnosi di tubercolosi renale, non si può sapere esattamente a qual grado siano pervenute le lesioni, eccetto però nei casi di pielonefrite, nei quali si hanno tutte le ragioni per crederle gravi. Ma si ignora quasi sempre lo stato del rene opposto, questione capitale sotto il punto di vista di un'indicazione operatoria.

Cura. — Nei casi, però abbastanza rari, nei quali si potrà diagnosticare la tubercolosi renale, sia dall'insieme dei sintomi constatati, sia dall'esame batteriologico delle urine, non si è autorizzati a praticare l'ablazione del rene, perchè si ignora il più delle volte l'estensione delle lesioni, e perchè i tubercoli possono guarire.

Se per contro si ha un tumore renale con pielonefrite ed urine purulente abbondanti, questa lesione costituisce un pericolo e l'operazione può essere tentata. Il chirurgo si deciderà, secondo le circostanze, o per la nefrotomia o per la nefrectomia.

CAPITOLO XV.

SIFILIDE RENALE

Tra le manifestazioni renali della sifilide, c' interessa al giorno d'oggi di considerare la nefrite subacuta del periodo secondario. Questa nefrite merita una descrizione speciale al pari della nefrite scarlatinosa e della nefrite malarica, e deve essere staccata dall'antico gruppo delle nefriti parenchimatose. Senza tacere delle altre varietà della sifilide renale, è specialmente a questa forma che sarà dedicato il presente capitolo.

I rapporti esistenti fra le affezioni dei reni e la sifilide sono passati per lungo tempo inosservati. Wells e Blackall, al principio del secolo, avevano creduto che l'albuminuria osservata nei sifilitici fosse la conseguenza della cura mercuriale che loro si prescriveva. Rayer pel primo formulò in modo assai categorico una dottrina affatto diversa. " Ho visto dei casi, egli dice, in cui l'influenza dell'affezione venerea costituzionale mi è parsa tanto meravigliosa che non esitai ad attribuire, almeno in gran parte, lo sviluppo della malattia dei reni alla cachessia venerea „. L'autore paragona l'azione della sifilide a quella della scrofola e della tubercolosi polmonare, paragone tanto più esatto in quanto che i casi citati da lui appartenevano certamente alla degenerazione amiloide. Egli confuta l'opinione di Wells, di Blackall, di Gregory, sull'effetto prodotto dalle preparazioni mercuriali e fa osservare che, negli indoratori affetti da tremiti, non si osservavano che rarissimamente delle idropisie con urine coagulabili. Questa idea di una nefrite dovuta all'eliminazione del mercurio venne ripresa recentemente da Guntz e negata da Mauriac, che cita molti casi di sifilitici affetti da nefrite, senza che sieno stati assoggettati ad alcuna cura. Ora tale questione pare risoluta: si può affermare che il mercurio, preso a dosi terapeutiche, non può causare serii disturbi dal lato dei reni e che sarebbe un danno privare l' ammalato dell' azione risolvente di questo medicamento. Frerichs, come Rayer, crede che le lesioni renali della sifilide siano di ordine cachettico.

Da circa 30 anni appena l'attenzione dei medici venne attirata sulle manifestazioni *precoci* della sifilide sul rene. Perroud di Lione descrisse, nel 1867, due casi d'albuminuria sifilitica; Descoust (1), nella sua tesi, cita la comparsa di un'albuminuria abbondante in un ammalato di sifilide al cinquantatreesimo giorno della sua malattia. Drysdale di Londra, un anno dopo, pubblicò un caso dello stesso genere; Négel (2) riassunse i casi conosciuti e ne aggiunse dei nuovi. Egli cita, fra gli altri, i lavori di Bamberger (1879), di Wagner (1880), di Weigert, le osservazioni di Coupland (1876), la Memoria di Barthélemy (1881) e la tesi di Cohadon (1882). L'anno dopo (3) noi descrivemmo un caso di nefrite

---

(1) Descouts, De l'albuminurie survenue dans le cours des accidents secondaires de la syphilis; Thèse de Paris, 1878.

(2) Négel, De la syphilis rénale; Thèse de Paris, 1882.

(3) Cornil e Brault, De l'inflammation des glomérules dans les néphrites albumineuses; in *Journal Robin*, 1883, obs. IV.

sifilitica con l'esame istologico particolareggiato delle lesioni glomerulari. Di più, Mauriac (1) dice nel suo lavoro, che verso il 1869 egli ebbe l'occasione di curare un sifilitico affetto da albuminuria durante il periodo secondario, in un'epoca assai prossima alla manifestazione primitiva. L'ammalato morì pochi mesi dopo per queste lesioni renali; [un caso simile, ma guarito con la cura antisifilitica, osservai io anni fa (1880) (S.)]. Ma bentosto vennero nuove osservazioni a confermare questa idea di una nefrite in rapporto colla sifilide.

Tenendo conto di tutti i documenti pubblicati su questo argomento, si può ammettere che la sifilide si manifesta sui reni: 1° sotto forma di nefrite a decorso rapido, e che sopravviene nel periodo secondario; 2° sotto forma di nefrite tardiva in rapporto colla cachessia sifilitica; è questa, come sappiamo, una delle forme della degenerazione amiloide; 3° sotto forma di gomme. A queste tre categorie di lesioni renali Négel ne aggiunge due altre: 4° la sifilide renale del neonato e del bambino; 5° la sifilide ereditaria tardiva.

Queste ultime varietà di lesioni sifilitiche non sono ancora bene conosciute. Klebs crede che la sifilide renale intra-uterina non sia tanto rara quanto credono molti autori. I reni sono pallidi e duri; alla superficie, come sui tagli, si osservano dei noduli biancastri, che occupano la sostanza corticale ed una parte della midollare. Il fegato può essere nello stesso tempo grosso e percorso da larghi solchi; Beer, Virchow, D. Mollière, Négel, Potain descrivono delle lesioni analoghe. Lancereaux attribuisce alla sifilide una degenerazione granulo-grassa dei canalicoli accompagnata da proliferazione del tessuto connettivo. Klebs e Parrot accennano alla presenza di nodi bianchi nei reni dei neonati affetti da sifilide ereditaria; sono delle vere gomme renali, di cui abbiamo potuto studiare un esemplare in un fanciullo, che sopravvisse pochi giorni alla sua nascita. Si trovò nei reni un grosso blocco biancastro un po' allargato alla sua base, rassomigliante ad un infarto e che l'esame microscopico dimostrò dovuto ad un'infiammazione limitatissima simile a quella della pneumonite interstiziale sifilitica, la pneumonite bianca di Virchow. Nella maggior parte dei casi, queste alterazioni renali sono latenti e non determinano nessun sintoma patognomonico. Négel, però, ammette che i bambini possono morire d'intossicazione uremica, o almeno per lesioni renali, di cui la più importante è la degenerazione amiloide.

Non si cita che un caso, quello cioè di Bradley, in cui si ebbe la guarigione. Si trattava di un *bambino di quattro mesi* che presentò edema, anasarca con albuminuria, e nello stesso tempo manifestazioni sifilitiche molto chiare della pelle. Questo bambino venne sottoposto ad una cura specifica, e dopo tre settimane, le urine ridivennero normali, l'anasarca scomparve e l'eruzione cutanea non lasciò più nessuna traccia di sè.

In quanto all'influenza della *sifilide ereditaria* tardiva, essa pare molto più incerta, imperciocchè si basa su due osservazioni molto discutibili di Coupland, in cui si rilevarono le lesioni delle nefriti con reni grossi e sulle affermazioni di Mahomed, Ewart e Moore, che dicono di aver visto l'associazione dell'atrofia del rene rosso granuloso e contratto colla degenerazione amiloide.

Ciò non di meno Bartels cita il caso di una giovane, il cui padre morì sifilitico. La giovane ammalata, affetta da anasarca e da ascite, da parecchi mesi, aveva le gambe troppo lunghe in proporzione delle coscie: *le due tibie presentavano una forte curvatura a convessità anteriore*, di modo che la loro cresta

(1) Mauriac, Syphilose des reins; *Arch. gén. de Méd.*, 1886. — Syphilis tertiaire et syphilis héréditaire, 1890, p. 285 e seguenti.

anteriore sporgeva di molto sotto la pelle. Colla cura del joduro di potassio l'idrope e l'ascite disparvero, persistette l'albuminuria. Tre anni dopo, e malgrado la cura, le ossa nasali furono in parte eliminate, sopravvenne sordità; poi i sintomi scomparvero e dopo cinque anni solamente, non si trovò più albumina nell'urina, ogni traccia di lesione disparve; la milza, voluminosa e sporgente sotto l'arco costale al principio della cura, si ridusse al volume ordinario e tornò nella sua posizione normale. Bartels aggiunge che la forma della sifilide ereditaria, che si conosceva a Kiel sotto il nome di male di Dithmarsch, produce spesso ulceri, che hanno per effetto delle estese distruzioni della pelle e delle ossa e molto spesso determinano degenerazione amiloide. Il caso che cita, in cui si aveva la deformità delle tibie a lama di sciabola, è da lui considerato come un esempio di degenerazione amiloide della milza e dei reni passata a guarigione.

I. Nefriti del periodo secondario. — Fra i medici, che hanno potuto osservare una nefrite sviluppatasi nel periodo secondario della sifilide, alcuni parlano di una semplice coincidenza ed attribuiscono al freddo od all'alcoolismo l'albuminuria di cui sono affetti gli ammalati. Ciò che vi ha di più importante nella storia della nefrite sifilitica precoce, è appunto l'impossibilità in cui ci si trova di trovare, anche colla più accurata anamnesi, un fattore eziologico diverso dalla stessa infezione sifilitica. L'assenza quasi costante di tutte le altre cause autorizza a considerare la malattia come un'espressione sintomatica della sifilide secondaria ed a curarla come tale.

Il fatto principale è la comparsa della malattia al momento dello scoppio e nel periodo d'acme dei sintomi secondari. Generalmente la nefrite si manifesta *da due mesi e mezzo a tre mesi e mezzo* dopo l'infezione. Ciò nondimeno molti fatti ci dimostrano che l'albuminuria può sopraggiungere più presto, fin dal secondo mese, appena la roseola è scomparsa od anche contemporaneamente ad essa. Sui ventitre casi, di cui parla Mauriac, otto volte il processo renale si è manifestato appunto due mesi dopo l'infezione; in un sol caso, quattro settimane dopo l'ulcera. Fra le albuminurie tardive, una si sviluppò dopo tre anni, due al trentesimo mese. Pei ventitre casi, l'intervallo medio fra l'accidente primitivo e la comparsa della nefrite fu di sei mesi e mezzo. Evidentemente è questa una cifra troppo elevata; quella che abbiamo dato più sopra rappresenta la regola. Delle albuminurie tardive, alcune dipendono dalla sifilide avanzata e sono probabilmente l'indizio di una nefrite amiloide.

Più comunemente, i sintomi appaiono senza prodromi. Quando poi questi esistono, si traducono in un po' d'indisposizione, di senso di fatica, di stanchezza generale con leggera elevazione di temperatura e dolori lombari; quasi sempre, l'edema appare pel primo. Leggero in sul principio, limitato alle palpebre o alla faccia che qualche volta lascia, invade in seguito le gambe, lo scroto e diventa generale. In un caso, che abbiamo descritto, l'idrope fu quasi subito generale e si manifestò senza causa apprezzabile, senza raffreddamento. In un secondo, l'edema occupò dapprima gli arti inferiori e salì progressivamente per invadere l'addome, i lombi e la parte superiore del torace. L'idrope non iscomparve mai completamente, subì delle oscillazioni numerosissime e, negli ultimi stadi della malattia, si complicò a versamento nel peritoneo e nelle pleure.

Gli ammalati sono quasi sempre edematosi, pallidi, anemici. Questo pallore è identico a quello che accompagna lo sviluppo delle nefriti subacute;

forse tuttavia è più accentuato ancora e dinota il cattivo stato generale di questi sifilitici affetti da accidenti secondari contro i quali, allorchè la malattia presenta una certa gravità, la cura specifica fallisce.

L'albuminuria è costante; la quantità d'albumina è molto elevata; in quasi tutti i casi, allorquando questa quantità non può essere dosata, si vede che il coagulo, prodotto dal calore, è denso ed abbondante. Nella nostra seconda osservazione, la quantità giornaliera raggiunse sovente i 15 ed anche i 20 gr.; questa quantità può anche essere maggiore e raggiungere i 36 gr. (Labadie-Lagrave). Nei primi tempi, le urine sono abbondanti, ma poi, a poco a poco, diminuiscono, divengono rosee, sanguinolente e torbide; possono nello spazio di dieci a quindici giorni ridursi da 1500 a 1000 gr. per oscillare per parecchie settimane intorno ai 500 o 600 gr. al giorno. L'urea diminuisce progressivamente, ma specialmente a partire dall'epoca in cui le funzioni digestive sono disturbate e l'ammalato non mangia che a stento. All'inappetenza si aggiungono di frequente delle nausee e dei vomiti alimentari o biliari. In queste ultime condizioni il dimagramento fa rapidi progressi.

L'*andamento* della malattia presenta grandi varietà, nei casi gravi è generalmente continuo. La sua evoluzione è, d'altra parte, rapida (cinque settimane circa) come nell'osservazione di Rigal e Juhel-Rénoy; qualche volta, al contrario, molto più lenta, dura quattro mesi (Brault). Tutti e due i casi finirono con un edema progressivo, vomiti ripetuti e, verso la fine della malattia, segni chiari di stanchezza del cuore. Non si ebbero sintomi cerebrali. Lo stesso si verificò nell'osservazione di Mauriac: l'ammalato, a partire dal quarto mese della sua sifilide, rimase edematoso per quasi tutta la durata dell'affezione; l'anasarca ed il versamento pleurico a sinistra subirono fasi di aumento e di diminuzione. Negli ultimi giorni si manifestarono ancora chiazze di sifilide papulo-squamosa sulle coscie ed al basso ventre, l'edema del tronco e delle membra inferiori era enormemente aumentato, si manifestò una raucedine molto spiccata con disturbo nella respirazione. In questa situazione disperata, l'ammalato lasciò l'ospedale e morì probabilmente di edema della glottide dopo tre mesi di malattia. Un ammalato d'Horteloup, affetto da una nefrite al secondo mese dall' infezione, morì nel quarantesimo giorno della nefrite con fenomeni d'uremia gastro-intestinale ed edema generale; come nei casi precedenti, l'anasarca come l'ascite aumentarono verso la fine. L'ammalato, sonnolento da due o tre settimane, morì in coma senza convulsioni. Il caso di Remy si avvicina ai precedenti. Insomma tutte le osservazioni sono concordanti: comparsa precoce, evoluzione rapida, persistenza dell'edema per tutta la durata, frequenza dei versamenti sierosi e dei disturbi gastro-intestinali, rarità dei sintomi oculari e dell'uremia cerebrale propriamente detta. Questo andamento è quello delle nefriti subacute dell'adulto e particolarmente delle nefriti dette *a frigore*, quando il loro esito è fatale.

Tuttavia, il più delle volte, l'andamento è diverso, i sintomi gravi spariscono e l'ammalato passa a guarigione. Questo miglioramento può prodursi spontaneamente, se la lesione renale non fu grave; ma, nei casi più serii, non avviene se non dopo una cura specifica. La guarigione definitiva si stabilisce in vario tempo: cinque settimane (Horteloup); un mese (Wagner); cinque settimane (Négel); due mesi (Descoust); quattro mesi (Cohadon, Bourcy); cinque mesi (Lecorché, Talamon). In altre circostanze la cura è mal tollerata. Se la salute generale non è troppo compromessa, se gli ammalati non sembrano minacciati da accidenti immediati, l'albuminuria non cessa tuttavia di persistere

per un tempo indefinito. Mauriac cita il caso di un uomo di trentatre anni, colto all'ottavo mese di una sifilide benigna da albuminuria con anasarca; in seguito ad una serie di miglioramenti e di peggioramenti, l'anasarca finì per iscomparire ma l'albuminuria persistette. Nel sedicesimo mese della sua sifilide, vale a dire al nono mese della localizzazione renale, l'ammalato presentava ancora un anasarca parziale e molta albumina nell'urina. In un altro caso, la sifilide assunse, fin dal principio, un andamento grave; verso il trentesimo giorno dalla comparsa dell'ulcera, e diciannove giorni prima della roseola, si manifestò una periostosi frontale; verso il quinto mese di questa sifilide si notarono l'albuminuria e l'anasarca; a varie riprese la morte parve imminente per l'abbondanza dei versamenti pleurici e dell'ascite, considerevole. Questi accidenti si ripeterono sino al nono mese, finalmente l'anasarca disparve e la guarigione sembrò definitiva; ma dopo quattro anni e mezzo le urine contenevano ancora dell'albumina. I casi di questo genere sono molto numerosi: gli ammalati poterono essere osservati e studiati fino all'epoca della loro convalescenza per cinque mesi (Négel); per quattro mesi (Perroud); per due mesi (Burkmann); per nove mesi (Barthélemy).

Diagnosi. — La diagnosi di nefrite sifilitica non deve farsi che quando i sintomi d'albuminuria si manifestano in un ammalato in pieno periodo secondario, che non presenti alcuna lesione da parte del rene. Vi è questo di notevole in tutte le osservazioni pubblicate, che cioè l'albumina comparve nell'urina nel momento in cui si manifestavano la roseola o un'eruzione papulo-squamosa. Altro fatto non meno importante nei casi gravi: queste manifestazioni di sifilide secondaria sono tenaci, persistono fino negli ultimi tempi; sono, propriamente parlando, sifilidi ribelli, sull'evoluzione delle quali la cura non ha nessuna presa. Si può ricorrere senza dubbio, per ispiegare l'apparizione dell'albuminuria, ad altri fattori accidentali o ad influenze più generali, malattie infettive o diatesi; ma si deve, specialmente, tener conto di questa coincidenza di una sifilide in pieno sviluppo e di nefriti sopraggiunte nel momento delle manifestazioni più chiare della malattia. Di guisa che, alla nefrite sifilitica le cui lesioni, come diremo, non presentano nulla che ricordi le produzioni specifiche di questa infezione, si può applicare il medesimo ragionamento che si fa a proposito dell'atassia locomotrice. Se è vero che le lesioni della tabe dorsale possono osservarsi all'infuori della sifilide, non si può disconoscere tuttavia la frequenza considerevole della sifilide negli antecedenti degli atassici. Per la nefrite si deve anche dire che, se non porta l'impronta delle lesioni del periodo secondario e terziario, risulta senza dubbio da un'associazione di cause, di cui la sifilide rappresenta il fattore più importante.

Ciò che dimostra meglio di qualsisia ragionamento tale predominanza della malattia specifica nello sviluppo dell'affezione, è che in qualunque caso la cura mercuriale, lungi dall'aggravare la nefrite, la fa retrocedere e spesso anche guarire.

Prognosi. — In generale, la prognosi non è grave (Mauriac), ma questa opinione è troppo ottimista, imperciocchè, sul piccolo numero di osservazioni conosciute, vi hanno 8 o 10 casi ben dimostrati che terminarono colla morte, ed altri in cui l'albuminuria, invece di diminuire, restò permanente. Questi casi non devono essere contati fra quelli che guariscono; forse subiranno, nell'avvenire, qualche recrudescenza. Il persistere dell'albuminuria deve,

infatti, far temere la successione, in capo a parecchi anni, di una degenerazione amiloide, quasi sempre funesta, ad una nefrite in parte cicatrizzata.

Anatomia patologica. — Sul piccolo numero dei casi terminati colla morte, ve ne hanno pochi che si possano utilizzare per istabilire la forma anatomica di questa nefrite sifilitica, sviluppatasi nel decorso del periodo secondario. Nell'osservazione di Mauriac, l'autopsia non si è potuta fare; in quelle di Remy e d'Horteloup, manca l'esame istologico; quella di Drysdale non contiene nessuna particolarità un po' fina. Horteloup, Perroud, Remy constatarono dei grossi reni bianchi o dei grossi reni bianco-rosei. Perroud è il solo che dice di avere constatato al microscopio delle lesioni epiteliali nei canalicoli renali. Le due osservazioni da noi citate sono state seguite fino alla morte, e se ne praticò anche l'esame istologico. Nella prima il rene sinistro pesava 290 grammi, il destro 225; i due reni avevano una tinta grigio-biancastra; su questa colorazione spiccavano delle stelle venose e dei fiocchi vascolari; la capsula non era aderente. Le piramidi avevano una tinta rosso scura contrastante col resto del parenchima, molto più pallido. La sostanza corticale, aumentata di volume, appariva più resistente che allo stato normale.

Le lesioni microscopiche più importanti si riferivano ai glomeruli ed alle piccole arterie. Le anse dei vasi glomerulari presentavano un notevole inspessimento; vi era anche un'abbondante proliferazione delle cellule del rivestimento esterno delle anse. Le cellule epiteliali della capsula di Bowmann erano disposte senz'ordine, ma tanto numerose e schiacciate le une contro le altre, da non più distinguerne la forma. In preparati fissati dall'acido osmico, si constatava che un gran numero di questi elementi racchiudeva delle granulazioni grasse. Attorno alle capsule di Bowmann inspessite, dei tratti di tessuto connettivo si irradiavano nella sostanza corticale separando i tubi atrofizzati e raggiungevano dei fasci di fibre in contatto colle arterie, che in gran numero presentavano lesioni di endoarterite. I canalicoli contorti erano appena dilatati, gli essudati poco abbondanti, le cellule avevano conservato le loro normali dimensioni; quasi tutte contenevano alla loro base una notevole quantità di grasso. Tutte queste lesioni sono proprie della nefrite subacuta, e soprattutto della glomerulo-nefrite.

Nella seconda osservazione i reni erano voluminosi, di un colore grigio-rosso cupo. Il rene sinistro pesava 270 grammi, il destro 250. Al taglio ambidue erano duri e resistenti al coltello. La sostanza corticale era aumentata di spessore, questo aumento era soprattutto sensibile nel rene sinistro, in cui le colonne di Bertin erano di una considerevole larghezza. Al microscopio i glomeruli apparivano voluminosi, le lesioni più marcate sull'apparato glomerulare nel suo insieme, che sulla capsula di Bowmann. Nella sostanza corticale, attorno alle arterie e qua e là, tra i canalicoli, si vedevano delle catene di cellule linfatiche che raggiungevano ammassi di leucociti situati sotto la capsula d'involucro; il connettivo delle piramidi era egualmente infitrato di cellule ed inspessito. I tubi contorti erano quasi tutti dilatati e contenevano essudato abbondante, le cellule di rivestimento erano di apparenza quasi normali in certe regioni, in altre, infiltrate di grasso, apparivano voluminose, idropiche ed in parte mortificate. I tubi contorti ed i tubi collettori contenevano dei larghi cilindri cerei. Si trattava adunque ancora di una nefrite subacuta un po' differente dalla prima, ma molto caratteristica. Da questi due casi, di cui l'uno decorse in 5 o 6 settimane e l'altro in 4 mesi, si può conchiudere che la nefrite sviluppata nel periodo secondario della sifilide ha le più grandi

analogie colle nefriti *a frigore*, scarlatinosa e malarica, più sopra descritte. Senza dubbio, non vi ha identità nelle lesioni di queste differenti infiammazioni del rene, le quali non hanno altra analogia, che la diffusione delle alterazioni nelle diverse parti dell'organo; più specialmente ancora sono paragonabili per la gravità delle lesioni glomerulari. Queste due condizioni anatomiche indicano esattamente la violenza del processo morboso in siffatte nefriti di eziologia tanto diversa.

Riguardo alla *patogenesi* delle lesioni della nefrite sifilitica precoce, essa non richiede un'esposizione molto lunga. Su questo punto le incognite sono troppo numerose, il bacillo sifilitico non fu ancora isolato, il veleno sifilitico sfugge a tutti i nostri processi di ricerca. È innegabile che fra le localizzazioni anatomiche della sifilide, l'ulcera primitiva, le placche mucose e le gomme si presentano al nostro esame con caratteri obbiettivi e microscopici abbastanza particolari perchè la glomerulo-nefrite d'un genere più comune debba meravigliarci. Ciò non ostante le infiammazioni non ispecifiche dovute alla sifilide non sono eccezionali; si può ricordare, fra le altre, l'epatite diffusa che accompagna le gomme del fegato, certe artriti, delle osteiti croniche con periostosi ed esostosi i cui caratteri specifici non sono apprezzabili, nè ad occhio nudo, nè al microscopio. Si conosce però il legame che li unisce all'infezione primaria. Quindi si deve supporre, fino a prova contraria, a proposito delle forme subacute della sifilide renale, che le loro relazioni colla malattia primitiva sieno sufficientemente stabilite, in seguito a quello che più sopra abbiamo esposto.

Négel va più oltre, e, nella descrizione delle lesioni della sifilide inveterata, comprende: delle antiche nefriti che pel loro aspetto ricordano un grosso rene bianco senza degenerazione amiloide, dei reni atrofici e, finalmente, la degenerazione amiloide stessa. La dimostrazione di tutte queste varietà sembra più difficile; tuttavia la sifilide è una malattia di lunga durata, che procede per attacchi successivi, e può, senza dubbio, manifestarsi colle differenti varietà anatomiche delle nefriti croniche. Quanto a ciò che riguarda le atrofie renali, è impossibile *a priori* negare alla sifilide la facoltà di produrre nei reni delle infiammazioni lente con diminuzione di volume dell'organo, quando si osservano delle laringo-tracheiti croniche con istenosi della laringe e della trachea, senza contare le lesioni anteriori, gli aneurismi e le alterazioni dei centri nervosi. Secondo una statistica di Bamberger, su 49 casi di nevropatie sifilitiche tardive, ve ne erano 4 di nefrite acuta, 29 di nefrite parenchimatosa con grosso rene bianco e 16 di nefrite cronica atrofica. Sopra 63 casi di lesioni sifilitiche con esame microscopico, Wagner ha trovato 8 casi di morbo di Bright acuto, 4 di morbo di Bright cronico con grossi reni bianchi, 8 di piccolo rene granuloso atrofico; nei casi che restavano la nefrite atrofica era limitata ad un solo rene, mentre l'altro era ipertrofico ed in preda a degenerazione amiloide. Wagner cita egualmente 33 casi di quest'affezione dei reni e 3 di gomme. In due casi di sifilide renale, A. Key ha constatato che la sclerosi atrofica non affettava che la parte inferiore dei reni e coesisteva con gomme del cuore complicate ad ipertrofia e dilatazione dei ventricoli. Lancereaux su 20 casi di sifilide viscerale notò quattro volte la nefrite interstiziale associata due volte alla degenerazione amiloide, una volta a gomme multiple, e parecchie volte a profonde cicatrici alla superficie degli organi.

Abbiamo ancora poche nozioni su tutte queste varietà e sul manifestarsi di nefriti acute e subacute semplici in un'epoca avanzata della sifilide. È adunque difficile pronunciarsi sulle statistiche di Bamberger e di Wagner. Ciò

nondimeno l'azione della sifilide è ne' vari periodi della sua evoluzione talmente complessa che riesce impossibile non credere cogli autori precedenti all'esistenza di nefriti sifilitiche croniche con atrofia dei reni e concomitanza possibile di tutte queste forme, specialmente delle atrofie con degenerazione amiloide.

II. **Degenerazione amiloide.** — La degenerazione è una delle manifestazioni più comuni della sifilide renale. Rosenstein su 120 casi di questa alterazione speciale, trovò 34 volte l'influenza predominante dell'affezione venerea; Wagner su 265 casi riscontrò 36 volte gli antecedenti sifilitici; questa cifra è relativamente piccola, specialmente se da questi ultimi 36 casi se ne tolgono 8 nei quali era associata la tubercolosi polmonare. Facendo la statistica inversa, la proporzione sarebbe certamente maggiore; cioè su 100 casi di nefrite manifestatasi nei periodi più lontani della sifilide, la degenerazione amiloide sarebbe rappresentata da una cifra molto grande.

Le prime osservazioni di Rayer appartengono certamente a questo gruppo. Vi ha una circostanza, dice questo autore, sulla quale voglio richiamare l'attenzione: " è che in quasi tutti, se non in tutti i casi di nefrite albuminosa cronica, che ho osservato in ammalati con sifilide costituzionale, il fegato era alterato..... Se l'alterazione del fegato in un sifilitico non è complicata a lesione renale, l'urina è ordinariamente scarsa, di colore rosso carico e sedimenta un deposito laterizio anche se vi ha ascite. Nei casi di complicazione di queste affezioni del fegato colla nefrite, l'urina invece è citrina, più o meno albuminosa e non presenta sedimento rosso-mattone. Io conosco poche malattie che presentino così scarsa speranza di guarigione come questi casi complicati; siffatte complicazioni della sifilide inveterata colle alterazioni del fegato e dei reni sono quasi sempre incurabili. Però io fui abbastanza fortunato per migliorare l'organismo malandato di un ammalato del nostro ospedale, il quale si trovava in tali condizioni, e le cui urine divennero sempre meno albuminose, dopo due mesi di una cura consistente nell'uso della tisana di Feltz, delle pillole di Sédillot e dell'estratto gommoso di oppio ".

Tutte queste proposizioni sono di una giustezza meravigliosa e ogni giorno possiamo confermarne l'esattezza; nel primo caso di Rayer, i reni erano atrofici e forse vi era coincidenza di una nefrite saturnina, giacchè l'ammalato lavorava nella fabbricazione dei caratteri tipografici; ma la descrizione delle lesioni del suo fegato come quelle della milza e del fegato degli altri due ammalati ricorda abbastanza bene la degenerazione amiloide. Anche Mauriac accetta, dal punto di vista diagnostico, l'importanza delle lesioni contemporanee del fegato e dei reni.

Questa coincidenza, infatti, è frequentissima. Talora la lesione del fegato passa inosservata e non la si trova che all'autopsia; in questo caso si riscontrerà un fegato amiloide o cordato sifilitico; tal'altra, durante la vita si manifestano sintomi chiari di epatite cronica. In uno dei nostri casi, concernente una donna di 48 anni, osservammo intervenire un'albuminuria con edema degli arti che progressivamente guadagnò gli ipocondrii, mentre il fegato diventava dolente. Un grave versamento ascitico richiese paracentesi addominali ripetute e la pelle assunse un colore subitterico per tutta la durata della malattia. All'autopsia il fegato, diminuito di volume, pesava gr. 920 e presentava molti solchi che lo dividevano in più lobi (*a*). Nello spessore del tessuto fibroso intra-

---

(*a*) [A questo proposito si leggerà con profitto la Memoria di R. Bastianelli: La diagnosi e la terapia chirurgica del fegato cordato; *Il Policlinico*, Roma, 1° aprile 1895 (S.)].

epatico esistevano gomme, le une quasi cicatrizzate, le altre voluminose, confluenti ed in pieno sviluppo. L'alterazione predominante del fegato consisteva in una epatite diffusa antica con degenerazione amiloide dei grossi vasi. I reni di volume normale, del peso da 165 a 170 grammi, avevano subìto la degenerazione amiloide in corrispondenza di quasi tutti i glomeruli. Si fece la diagnosi di sifilide con epatite sifilitica e degenerazione amiloide dei reni, malgrado la mancanza di ogni dato e le negazioni più assolute di questa donna. — Un altro ammalato di 58 anni con poliuria ed albuminuria, nel quale la quantità delle urine variava da 1700 a più di 3000 grammi e l'albumina da 10 a 30 grammi nelle 24 ore, la degenerazione amiloide del rene non poteva essere messa in dubbio, giacchè gli antecedenti sifilitici erano chiari, benchè rimontassero a 20 anni addietro. L'abbondanza ed i caratteri delle urine deponevano per questa ipotesi. All'autopsia il fegato era solcato, molti vasi presentavano la degenerazione amiloide, i due reni, leggermente diminuiti di volume, erano gravemente amiloidi. — Un terzo caso concerneva una donna di 34 anni, la quale, 14 anni prima, aveva presentato sintomi di sifilide con perdita delle ossa nasali e perforazione del velo del palato. Aveva fatto la cura jodica in varie epoche. Alla sua entrata nell'ospedale si notò completo anasarca, le urine erano scarse e durante le sei settimane che durò l'ultimo periodo di questa malattia non arrivarono mai a 900 grammi nelle 24 ore. Spesso non giunsero che a 300 ed anche a 200 grammi. La cifra dell'urea fu una sola volta di gr. 10,07 e scese a gr. 3,35 ed anche a 2 grammi; certi giorni si ebbe anuria. Verso la fine di quest'affezione renale, malgrado la persistenza della diarrea, l'anasarca aumentò, l'edema si diffuse alle parti alte del tronco, la faccia e le palpebre erano talmente tumefatte che gli occhi non potevano più aprirsi. A sua volta venne invasa la laringe; ma, subito dopo, l'edema diminuì, ogni pericolo di asfissia scomparve momentaneamente, più tardi il respiro assunse il tipo di Cheyne-Stokes, e l'ammalata, sempre sonnolenta, cadde in coma e morì senza convulsioni. Il fegato era ingrandito, cosparso di cicatrici e di depressioni in ambe le sue facce, il margine anteriore era affatto deformato da incisure. L'organo era duro al taglio, le striscie di connettivo penetravano profondamente nel suo interno, qualcuna conteneva antiche gomme e vasi in preda a degenerazione amiloide. Nei reni di volume e di peso presso a poco normali (160-170 grammi), pallidi, biancastri, abbastanza resistenti, tutti i glomeruli erano in degenerazione amiloide. Il cuore ingrossato pesava 405 grammi, le pareti del ventricolo sinistro misuravano più di due centimetri e mezzo di spessore. Anche qualche vaso della parete del cuore era amiloide.

In uno solo di questi casi le lesioni del fegato potevano essere sospettate; negli altri due non furono riconosciute che all'autopsia; ma in tutti e tre la lesione predominante del fegato non era costituita dalla degenerazione amiloide disseminata negli spazii e nei vasi, ma dalla deformazione caratteristica dell'organo con cicatrici, fessure profonde e tracce di antiche gomme. Questi tre casi confermano la legge stabilita da Rayer sull'importanza delle lesioni contemporanee del fegato e dei reni. Siffatte lesioni sono specialmente importanti, perchè nei tre casi studiati indicano l'azione prolungata di una sifilide grave, e permettono di attribuire a quest'affezione la degenerazione amiloide del rene. Per contro, non possiamo dire in qual misura questa degenerazione del rene e del fegato può esistere senza alcuna traccia d'infiammazione sifilitica pregressa; però ve ne hanno esempi molto dimostrativi, illustrati da Négel, Lecorché e Talamon, ecc. Nel terzo caso è notevole l'esito poco comune della degenerazione amiloide in uremia e l'ipertrofia del cuore senza che però i reni fossero atrofici.

Qualche volta si osserva diminuzione del volume dei reni, e ne descrissero esempi Wagner, Lancereaux, Mauriac, Négel, Brault. La si può spiegare in due modi, o con l'atrofia antecedente del rene, complicatasi in seguito a degenerazione amiloide (così può interpretarsi il primo caso di Rayer), o collo sviluppo contemporaneo di una nefrite diffusa e di una degenerazione amiloide nello stesso modo con cui si vede svolgersi il processo nel fegato. Nella prima ipotesi si invocherà la coesistenza nello stesso ammalato di più malattie la cui azione combinata o successiva può spiegare l'aspetto particolare delle lesioni: così, saturnismo e sifilide, alcoolismo e sifilide, gotta e sifilide, ecc., nella seconda basterà ricordare che le infiammazioni croniche di origine sifilitica possono costituire la causa dell'ipertrofia o dell'atrofia del fegato con o senza cicatrici, con o senza gomme. Mauriac cita un caso di Wagner, nel quale si trovarono nei reni e nel fegato delle lesioni di antica infiammazione con produzioni gommose. Il cuore era molto voluminoso. Talvolta si trovano lesioni la cui patogenesi è ancora più oscura; abbiamo già citato altre volte la possibilità di un'atrofia molto grave di ambo i reni, il peso dei quali era ridotto a 30 o 35 grammi con degenerazione amiloide dei glomeruli e dei vasi e trasformazione microcistica di qualche canalicolo tuttora sussistente. Queste lesioni si erano sviluppate in una donna affetta da sifilide inveterata.

In tutti i casi precedenti ne seguì la morte malgrado la cura jodica intensa. Ma, come fa notare Mauriac, tutte le nefropatie tardive, benchè molto gravi, non determinano fatalmente la morte. Un ammalato di Cadial, che 20 anni prima aveva sofferto di sifilide, fu colto da nefrite che si ritenne dovuta a raffreddamento. In poche settimane divenne gravemente anasarcatico e la sua esistenza ne era compromessa. Dopo qualche tempo di cura jodica, l'albuminuria diminuì sensibilmente, e, quindici mesi dopo l'inizio della malattia, la guarigione era completa. Così il joduro può trionfare di parecchie recidive di albuminuria (Dérignac, Lancereaux). Anche nei casi, nei quali la cura jodica riuscì una volta, un'altra può fallire, sia perchè la sifilide diventa incurabile o perchè il pregresso alcoolismo si oppone all'efficacia del joduro (Mauriac, Lacombe). Nelle forme cachettiche complicate con sifilide epatica, splenica, intestinale, non dobbiamo nemmeno disperare. Mauriac dice di aver veduto delle sifilidi addominali complesse guarire sotto l'azione del joduro in ammalati condannati come cancerosi. Il caso succitato di sifilide ereditaria, dovuto a Bartels, dimostra chiaramente l'efficacia d'un trattamento continuato a lungo. Non vi ha dubbio, che dal punto di vista diagnostico l'aumento di volume del fegato e della milza accompagnato da albuminuria non è sufficiente per affermare la diagnosi di degenerazione amiloide; ma se vi sono antecedenti chiari di sifilide, non sarà possibile esitare. In ogni caso e quando la diagnosi è dubbia, è necessaria la cura antisifilitica. Difatti se, come crede Mauriac, l'albuminuria del periodo secondario della sifilide può scomparire senza cura alcuna, non si dà il caso che le localizzazioni renali dovute alla sifilide inveterata possano scomparire da sè. La prognosi è adunque sempre grave.

III. **Gomme.** — Non ricordiamo che per accennarle le gomme del rene, giacchè la loro importanza, dal punto di vista clinico, è pressochè nulla. Non le si trovano mai isolate in quest'organo; quasi sempre coincidono con nefrite o degenerazione amiloide. Contemporaneamente si trovano anche nel fegato delle produzioni gommose. Esse occupano sia la sostanza corticale (Cornil), sia le piramidi, di rado contemporaneamente ambedue le sostanze. Generalmente sono in iscarso numero della grandezza varia da un grosso pisello

ad una nocciuola. In via eccezionale le si trovarono, come i tubercoli, di tutte le dimensioni dalla grossessa di una capocchia di spillo, nettamente limitate ed attorniate da un alone bianco-grigiastro talvolta iperemico. Il centro di queste gomme è poco vascolarizzato e formato da un tessuto fibroso molto resistente. Cornil ne trovò fino a 20 nello stesso organo; Axel Key, citato da Négel, ne avrebbe contato fino a 60; Virchow, Beer, Borde, Wagner, Cornil trovarono delle gomme suppurate.

Cura. — La cura è diversa a seconda della varietà di nefrite che si prende in esame. Le nefriti del periodo secondario, nefriti precoci, debbono essere curate con preparati mercuriali, che si somministreranno con una certa circospezione. Conviene, difatti, dapprima saggiare la suscettibilità di ciascun ammalato e misurare, il più esattamente possibile, la facoltà di eliminazione del rene. Con una cura istituita senza prudenza si potrebbe determinare una stomatite mercuriale grave di durata indefinita. Nella tesi di Descoust, nel lavoro di Négel si trovano descritti casi molto dimostrativi nei quali non si ebbe guarigione che colla cura mercuriale. Mauriac, Labadie-Lagrave, Horteloup, Barthélemy, Fournier, Martinel, Cohadon descrissero di simili casi. I timori di Senator e di Hardy non sembrano quindi affatto giustificati. Si può essere costretti a sospendere l'uso del mercurio (casi di Perroud, Descoust); la soppressione s'impone sempre sia per intolleranza da parte dello stomaco, sia per una stomatite mercuriale grave, guarita la quale, succede spesso che possano somministrarsi nuove dosi di medicamento senza inconvenienti. Affatto recentemente ancora Lecorché e Talamon (1) pubblicarono un caso concernente un ammalato colpito all'ottavo mese della sua sifilide da una nefrite con anasarca ed albuminuria abbondante fino a 19 grammi per litro. La medicazione antiflogistica ed il regime latteo fallirono, l'albumina aumentò. L'ammalato allora fu sottoposto alla cura mercuriale per mezzo di frizioni quotidiane con quattro grammi di unguento napoletano, e si prescrisse la dieta ordinaria. Per quattro mesi si usò la stessa dose di mercurio. Da quest'epoca l'edema diminuì e la cifra dell'albumina andò progressivamente diminuendo. In sul principio del 4º mese si tentò di sospendere le frizioni, e l'albumina da gr. 1,70 salì a gr. 6 e 9 per litro. Si riprese la cura mercuriale, ed in sul finire del 5º mese si ebbe guarigione completa che si mantenne pei tre anni, durante i quali si tenne in osservazione l'ammalato. Questo caso è molto dimostrativo, perchè gli esami successivi permisero di constatare la mancanza assoluta di albuminuria, la escrezione dell'urina in quantità normale, la sufficiente eliminazione dei materiali di rifiuto, e la diminuzione progressiva dell'area cardiaca che, nei primi periodi della nefrite, era notevolmente aumentata di estensione. Lecorché e Talamon preferiscono le frizioni ai preparati mercuriali somministrati internamente. In via generale, però, le frizioni predispongono maggiormente alla scialorrea. Nel caso di Descoust, nel quale la nefrite assunse carattere grave, non si ottenne la guarigione che colle frizioni. Mauriac ha dei timori su questa forma di amministrazione del mercurio e crede che, in quasi tutti i casi, il joduro di potassio sia il medicamento che risponde meglio alle indicazioni, e che conviene somministrarlo ad alte dosi, a meno che le funzioni digerenti non vi si oppongano formalmente. Noi, invece, crediamo che nella cura delle nefriti precoci, il joduro sia, se non nocivo, almeno insufficiente.

La cura jodica è, per contro, convenientissima nelle nefriti tardive dovute

(1) Lecorché e Talamon, Syphilis brightique précoce; *Médecine moderne*, settembre 1891.

a sifilide, complicate generalmente a degenerazione amiloide. Si preferirà il joduro di potassio, molto più attivo del joduro di sodio contro le manifestazioni sifilitiche terziazie, le gomme, le infiammazioni con induramento ed atrofia degli organi, le infiltrazioni amiloidee. Questo medicamento passa con un'estrema facilità nelle urine, e se ne può seguire l'eliminazione quotidiana. Lo si può continuare per dei mesi, alla dose di parecchi grammi al giorno, senza nessun pericolo per l'ammalato. Delle osservazioni molto precise di Cadiat, Mauriac, Bartels, Fournier, Négel, Barthélemy, dimostrano gli effetti veramente maravigliosi del joduro, il quale può migliorare, ed anche guarire degli ammalati considerati come perduti. Per le forme tardive delle nefriti, come per le epatiti croniche, si può essere obbligati ad istituire una cura jodica. E quando anche non si sia potuto chiaramente accertare la diagnosi eziologica, il miglioramento all'impiego del joduro di potassio permette esso solo talora di affermare l'origine sifilitica della nefropatia. Non si deve rinunciare al beneficio del joduro che quando le funzioni digerenti sieno compromesse; [allora si potrà ricorrere ai clisteri di joduro (S.)]. Sopravvenendo l'uremia, deve sospendersene l'uso, e, dopo passato l'attacco, non si ritornerà nuovamente al joduro se non dopo essersi ben assicurati che il rene funziona normalmente.

CAPITOLO XVI.

CANCRO DEL RENE [a]

Le osservazioni di cancro del rene anteriori alla pubblicazione dell'opera di Rayer sono poco numerose e non offrono, per la maggior parte, che un mediocre interesse. Rayer mette in dubbio il valore dei fatti riferiti da Sennert e le osservazioni di Seger e Th. Bonet contenute nel libro di Chopart. La prima osservazione indiscutibile è dovuta a Miriel (1810); essa risguarda una donna di trentacinque anni, che si presentò all'ospedale di Brest per partorire. Dopo una esplorazione metodica si riconobbe che ella s'ingannava e che non era incinta; essa morì del resto il giorno dopo. Si trovò un voluminoso tumore al rene destro del peso di sei libbre e mezzo [gr. 3172,75]. Sopra una sezione, questo tumore offriva una certa analogia colla sostanza cerebrale. Carraud, nella sua dissertazione sulla nefrite (1813), pubblica una osservazione dimostrante che il cancro del rene destro può essere confuso con una malattia del fegato; Renauldin fa notare che il cancro del rene sinistro può simulare un tumore della milza. Altre pubblicazioni di cui le più importanti sono dovute a Chomel, Béclard, Bouillaud, Cruveilhier, Rostan permettono di stabilire che il cancro del rene non è una malattia eccezionale. Gintrac mette in rilievo l'invasione della materia encefaloide nella vena cava inferiore e nella vena azigos. Le venti osservazioni riunite da Rayer dimostrano che la malattia si osserva soprattutto nelle persone di età avanzata; però Houssard parla di una donna di ventotto anni, Bennett di un bambino di quattro anni, e T. Rance di una bambina di diciassette mesi; in questa ambi i reni erano

(a) Traduzione del Dottor Fabrizio Maffi.

invasi ed apparve ematuria al momento in cui venne constatato il tumore nel secondo rene.

Paragonando le osservazioni precedenti a quelle che egli aveva raccolto, Rayer le divide in tre gruppi. Il primo comprende i casi in cui il rene, pur non essendo aumentato di volume, è sede tuttavia di produzioni cancerose, l'ematuria non si manifesta in nessun momento della malattia, il cancro insomma è *latente;* nel secondo si trovano i cancri caratterizzati da dolori renali e da ematuria abituale senza aumento notevole del volume del rene; la terza categoria comprende le osservazioni nelle quali il tumore renale è facilmente apprezzabile alla palpazione e l'ematuria è manifesta. A proposito delle osservazioni del secondo gruppo, Rayer aggiunge che esse sono più sospettate che riconosciute durante la vita, e più innanzi, nel corso della descrizione, raccoglie sotto questa seconda categoria alcune osservazioni di cancro del rene con tumore renale e senza ematuria. La sua esposizione comprende adunque le quattro principali forme cliniche riconosciute oggidì: 1° cancro con tumore ed ematuria; 2° cancro con tumore senza ematuria; 3° cancro con ematuria senza tumore; 4° cancro latente. Ritorneremo su queste divisioni e sulle forme eccezionali dei neoplasmi del rene.

Anatomia patologica. — Il cancro primitivo del rene è quasi sempre *unilaterale;* lo si osserva eccezionalmente da ambe le parti, ma si ha spesso la prova che i nodi trovati nel secondo rene si sono sviluppati posteriormente al tumore voluminoso che occupa l'altro, cioè che questi nodi sono erratici. Come esempio di tumore unilaterale basterà citare la statistiche seguenti: sopra 41 caso, 36 volte un rene solo è preso (Monti); sopra 67 casi, 60 volte il tumore esiste da una sola parte (Roberts); sopra 19 casi, 15 volte il cancro è limitato ad un solo rene (Dickinson). Ecco un fatto più dimostrativo: sopra 72 osservazioni nelle quali è indicata la sede della lesione, Guillet trovò che 65 volte la lesione è unilaterale, 7 volte solamente la si riscontra dalle due parti. In questi ultimi 7 casi si tratta, al dire dell'Autore, di invasione consecutiva del rene nel quale non si trova che qualche blocco canceroso. La regola è adunque quasi assoluta. Mentre Dickinson ed Ebstein osservano una maggiore frequenza del cancro del rene destro, 11 sopra 12 e 31 sopra 54, Roberts e Guillet trovano presso a poco la medesima proporzione: sopra 65 casi 34 sono a destra e 31 a sinistra. È adunque un punto che sembra di pochissima importanza (Guillet) (1).

Come in tutti gli organi, il *volume* e il *peso* dei tumori del rene sono dei più variabili; è frequente trovare il rene due o tre volte più voluminoso che allo stato normale; qualche volta, tuttavia, esso è appena ipertrofico. Solo in via eccezionale il tumore assume delle dimensioni tali da riempire quasi intieramente la cavità addominale.

Secondo Guillet gli enormi neoplasmi del rene si osservano soprattutto nei fanciulli. Il fatto è esatto. Ma, come si è osservato, il *sarcoma* è molto più frequente nei primi anni che il cancro. Sopra 16 casi di tumori in fanciulli, il peso medio era di 8 libbre e mezzo; sopra 15 casi osservati in adulti di 9 e mezzo (Roberts). Il peso di 10 e 15 libbre è già raro, e per conseguenza quelli di 31 libbra (Dickinson), di 50 libbre (Elliot), sono al tutto eccezionali. È ancora più insolito il trovare il rene diminuito di volume e talvolta scirroso, come capitò a noi di osservare.

---

(1) E. Guillet, Des tumeurs malignes du rein; Thèse de Paris, 1888.

La *forma* del rene può essere abbastanza modificata in modo che l'organo sia irriconoscibile. Ordinariamente non è così: l'aspetto generale del rene è conservato, solo le sue dimensioni variano. Nei cancri voluminosi e soprattutto nei sarcomi si è qualche volta obbligati di seguire l'uretere per assicurarsi che esso penetri veramente nel tumore e che questo si è sviluppato primitivamente nel rene. Al principio e al periodo di stato degli epiteliomi renali, una delle estremità è quasi sempre immune. All'altra estremità il tumore forma delle sporgenze bernoccolute apprezzabili fin dal primo esame; l'estremità superiore pare più sovente colpita che l'inferiore. Talora il tumore può aver principio dalla parte mediana in corrispondenza della sostanza corticale o di uno dei suoi prolungamenti (colonna di Bertin). Questa disposizione spiega l'invasione rapida del bacinetto e di tutti gli organi contenuti nell'ilo, in particolare delle vene.

Nato ad una delle estremità dell'organo, il tumore si sviluppa in generale poco a poco, pur rispettando la capsula, almeno nella maggior parte dei casi. L'involucro fibroso del rene, qualche volta inspessito, ma qua e là più sottile che allo stato normale, sembra sufficiente per arrestare l'espansione del tumore al di fuori. Così pure, nelle osservazioni assai numerose in cui l'affezione si è svolta in più anni, si trova una massa cancerosa inclusa in una specie di sacco, e come incistidata nella capsula distesa. I più grossi bottoni cancerosi formano una sporgenza apprezzabile che il dito schiaccia con grande facilità e che produce la sensazione di una falsa fluttuazione. Nei grossi tumori la parte sana del rene spesso è ridotta ad una piramide o a due, talvolta a un piccolo frammento riconoscibile per la sua colorazione rossa. Se, in presenza di un voluminoso neoplasma occupante la regione lombare, ma senza forma determinata, si avesse qualche dubbio sul suo punto di partenza nel rene, basterebbe esaminare al microscopio uno dei punti inspessiti della membrana di invoglio; vi si troverebbero costantemente dei glomeruli atrofizzati e dei residui dell'organo respinti all'esterno dallo sviluppo dei nodi cancerosi.

Spesso è impossibile stabilire, in seguito all'esame dei reni completamente trasformati in cancro, quale sia stato il punto di partenza del tumore. Sovra una sezione fatta dal margine convesso verso l'ilo, e parallelamente alle due faccie, sovente infatti non si trova nessun vestigio del bacinetto, completamente invaso, o dell'origine dell'uretere, spesso obliterato. Ma numerose osservazioni mostrano, al contrario, lo sviluppo sottocorticale del carcinoma ed insieme l'invasione secondaria delle vie di escrezione. In corrispondenza dei calici o fra due apici di piramidi, nello spazio corrispondente al prolungamento d'una colonna di Bertin, si osservano talvolta prolungamenti cancerosi che hanno perforato la mucosa e che sporgono appieno nel bacinetto; è questa senza dubbio una delle condizioni più favorevoli alla produzione dell'ematuria, poichè il tumore è, per parecchi di questi punti, direttamente in rapporto colla parte superiore dell'uretere non obliterato. Noi abbiamo visto una tale disposizione, della quale si troveranno esempi molto chiari nella letteratura medica (Peter e Neumann, Doe, Porter, Colleville, Siredey, Croft, Brodeur, ecc.). L'uscita del sangue può pure aver luogo al contatto dei nodi cancerosi intrarenali e per la via dei canali collettori, perchè le emorragie al centro dei cancri del rene sono estremamente frequenti. Tuttavia la condizione indispensabile alla comparsa del sangue nelle urine è la libera comunicazione del tumore coll'uretere. Anche in questo caso l'anatomia è d'accordo colla clinica, la quale fa rilevare la scomparsa o almeno la rarità delle ematurie a misura che la malattia si

avanza. Il tumore del rene infatti si sviluppa, a partire da un certo periodo, all'infuori delle vie d'escrezione dell'urina dopo averle totalmente occluse, compresse o distrutte. Il cancro può ancora, comprimendo l'uretere, modificare la sua direzione e talvolta determinarne l'atrofia; dei coaguli e delle concrezioni di consistenza diversa possono accumularsi al disopra dell'ostacolo e contribuire a rendere l'ostruzione irreparabile. In un certo numero di casi si vede l'uretere trasformato in un tubo rigido come nella pielonefrite tubercolare.

Che l'epitelioma possa incominciare dalla superficie interna del bacinetto è dimostrato dalle osservazioni di Gaucher, Israël, B. Windle, Hartmann, Guyon; si può considerare all'incontro come problematico il punto di partenza del cancro nel tessuto cellulare situato fra il bacinetto ed il rene (Dickinson); nel connettivo sottocapsulare (Dickinson, Day); o nella capsula stessa (K. Thornton). La confusione fatta così frequentemente fra il cancro e il sarcoma permette di non attribuire che una minima importanza a queste osservazioni.

I rapporti che il tumore ha coll'ilo del rene ed i vasi che vi penetrano o ne escono sono dei più importanti. Le arterie resistono lungamente all'invasione del tumore, le vene al contrario sono molto frequentemente intaccate. Ordinariamente è solo in un periodo molto avanzato della malattia che presentano delle lesioni gravi, ma possono venire invase precocemente se l'epitelioma del rene ha cominciato da un punto vicino all'ilo. In due casi riferibili a quest'ultima varietà noi abbiamo visto la vena renale sollevata da piccoli bottoni cancerosi, uno dei quali aveva già perforato la parete, gli altri si vedevano per trasparenza attraverso alle tonache assottigliate; il cancro del rene aveva appena il volume d'una grossa noce. Questa disposizione può spiegare le rapide infezioni per la via sanguigna. Quando il cancro del rene ha preso uno sviluppo più considerevole, i bottoni cancerosi giungono a dimensioni insolite. Dalla vena renale penetrano nella cava inferiore (Rayer, Laboulbéne, Turner) e se presentano una resistenza sufficiente, in tal modo risalgono senza rompersi fino all'orecchietta, che riempiono in parte (Coyne e Troisier, Osler). Il tumore, invece di invadere i vasi, può semplicemente comprimerli; la vena renale viene occupata da trombi, i cui zaffi si prolungano nella vena cava al disopra e al disotto dell'imboccatura della vena emulgente a una distanza molto variabile, secondo i casi (Lépine, Quénu); anche l'orecchietta ha potuto essere invasa (Fotherby). In generale queste coagulazioni passano inosservate durante la vita (Leudet) o dànno luogo appena a un leggiero edema degli arti inferiori e della parete addominale con inversione del corso del sangue nelle vene (Lépine).

I ganglii linfatici che si trovano all'ilo sono di solito degenerati, e formano talvolta una vera catena ganglionare che si estende lungo la colonna vertebrale (Guillet). Non è raro di riconoscere, nelle operazioni di nefrectomia, una volta tolto via il rene, la presenza di questi ganglii, mentre pareva che l'organo si presentasse nelle migliori condizioni operatorie pel suo volume poco considerevole e per la sua mobilità. Qualche volta tuttavia passano inosservati e bentosto ha luogo la recidiva. I rapporti del tumore coi ganglii e coi grossi vasi sono intimi soprattutto a destra, e nell'operazione può essere ferita la cava (Lucke). Le aderenze sono talora così strette che è necessario praticare una legatura sul neoplasma (Witehead), e talvolta persino si può essere obbligati a fare soltanto una operazione parziale.

Quando si seziona un rene canceroso si trova per lo più un tumore molle, che presenta la consistenza e l'aspetto dei tumori encefaloidi. La densità del tessuto morboso non è omogenea, molti punti sono infiltrati di sierosità chiara

o sanguinolenta, donde la falsa fluttuazione tanto frequentemente osservata in corrispondenza di questi neoplasmi subito dopo la loro ablazione. In molte circostanze le parti più recenti del tumore offrono l'aspetto schiettamente adenomatoso, cioè il solco che le separa dalla parte sana del rene, invece di essere formato da una linea regolarmente arrotondata, è quasi sempre frastagliato
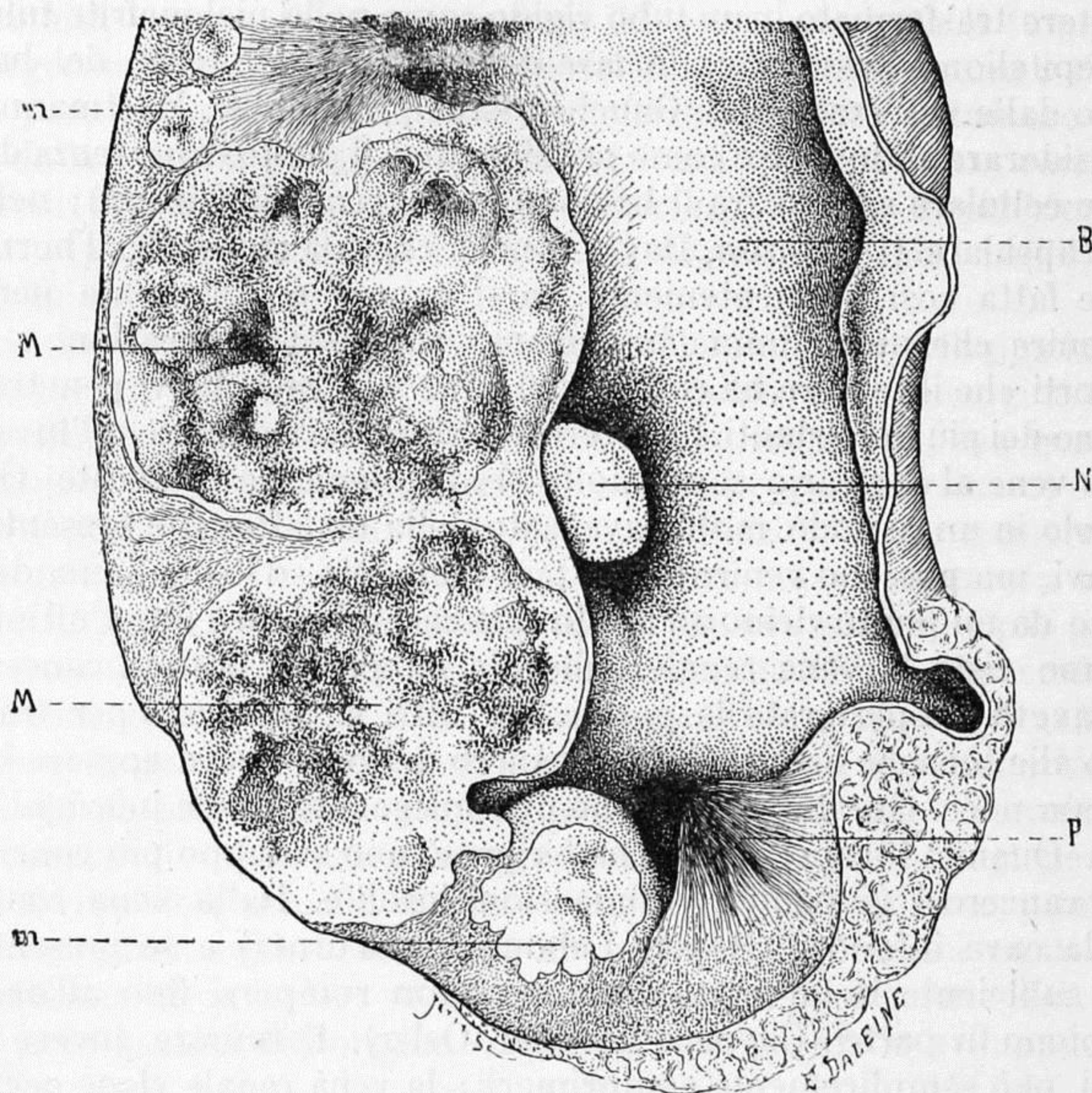
Fig. 16. — Estremità inferiore di un rene canceroso destinata a far vedere i rapporti dei nodi col bacinetto. Il rene venne sezionato dal margine convesso verso l'ilo parallelamente alle sue due faccie.

B, Bacinetto allargato ed aperto pella sua lunghezza.
N, Prolungamento canceroso molto friabile, sporgente nel bacinetto dopo averlo perforato.
M, M, Masse cancerose di grandi dimensioni situate in piena sostanza renale.
m, *m*, Masse più piccole.
p, Piramide normale. Se ne trova un'altra alla parte superiore della figura la cui base è in contatto con due piccoli noduli cancerosi, *m*, *m*.

e nelle masse del tumore si vede la materia cancerosa formare delle ondulazioni e delle pieghe. Questa disposizione, molto più evidente in certi cancri primitivi del fegato, è speciale ai tumori epiteliali; non se ne osserva mai nei sarcomi perchè le cellule, in luogo di essere contenute in tubi a dimensioni e sinuosità variabilissime, sono tutte in contatto, salvo al livello delle fessure e delle lacune che corrispondono ai vasi. Il cancro primitivo del rene è spesso biancastro o bianco-grigiastro, ma il suo aspetto varia secondo la proporzione dei vasi che vi sono contenuti. Quando il tumore non si è sviluppato troppo rapidamente, la colorazione non è accentuata, ma accade frequentemente che i capillari neoformati si rompono ed una porzione più o meno estesa di neoplasma si infiltra di sangue. Questo liquido viene difficilmente riassorbito; esso si insinua nella cavità dei tubi epiteliali, e, se la rottura

porta sopra un grosso vaso, dilacera violentemente il tessuto fragile dell'epitelioma e forma una cavità riempita di sangue e di lembi di tumore. Questo fenomeno può riprodursi in molti punti e a periodi variabili dell'evoluzione del neoplasma, donde risultano delle modificazioni di aspetto molto caratteristiche. A tratti si vedono stravasi di sangue puro, in altri punti il colore è
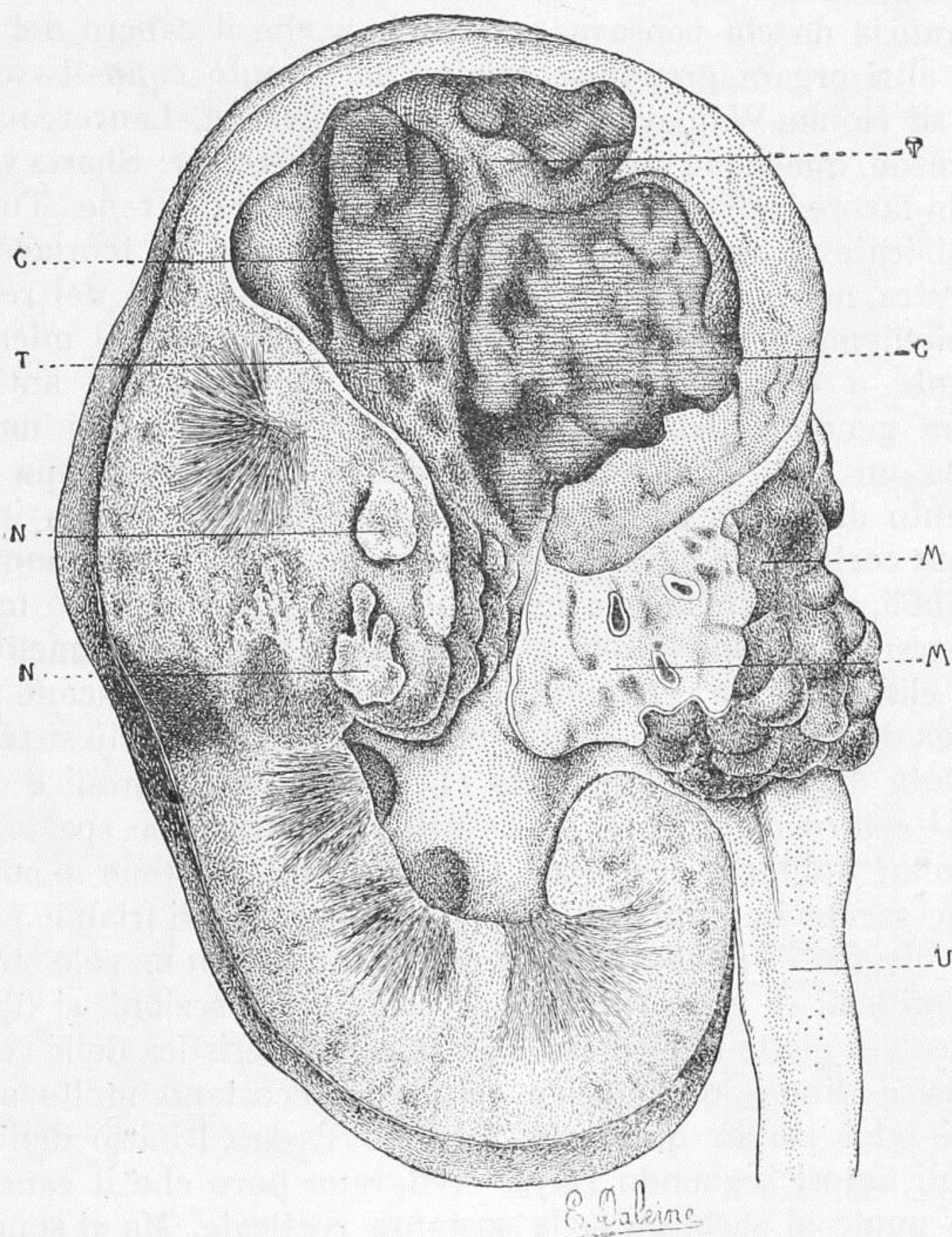
Fig. 17. — Rene destro sezionato secondo la sua lunghezza. Nei suoi $^2/_3$ inferiori esso è quasi normale; verso la parte mediana si vedono due noduli cancerosi N, N di piccolo volume.

La parte superiore del rene è infiltrata dal cancro e occupata da una cavità C, C suddivisa in due loggie da un sepimento T T.

La cavità è liberata dal sangue che la riempiva; si possono vedere nella parte profonda le fungosità cancerose sporgenti.

I ganglii formano delle masse M, M che inglobano tutti gli organi situati nell'ilo, l'uretere, la vena e l'arteria.

Questa figura, presa da Rayer (Tav. XLV, fig 5), mostra i rapporti di un tumore di volume medio coll'ilo e la possibilità di una generalizzazione rapida per l'invasione della vena renale.

cambiato, il rosso-bruno si trova mescolato al rosso, al giallo ed alla trasformazione ocracea dei vecchi focolai emorragici. Queste modificazioni non sono le sole, la fibrina si precipita in queste cavità allo stato di fibrille, imprigionando delle cellule linfatiche, e, trascorso un certo tempo, al posto del focolaio emorragico non si trova più che una sostanza edematosa e di aspetto gelatinoso, oppure ogni traccia del tumore è scomparsa. I tumori epiteliali hanno pure assai frequentemente in certi tratti un riflesso giallastro più o meno opaco

che indica, o un'infiltrazione grassa delle cellule ancora viventi, o una parziale disintegrazione del neoplasma.

Il cancro del rene sia molle (cancro encefaloide), sia di consistenza elastica (adenoma), oppure assai resistente (varietà scirrosa), è sempre costituito da una proliferazione epiteliale. La dottrina contraria fu sostenuta un tempo in Francia da chi pensava con Virchow che il cancro del rene, come quello degli altri organi, prendesse origine dal tessuto connettivo. Le antiche osservazioni di Robin, Waldeyer, Neumann, Perewersef, Lancereaux, Ranvier, Klebs, Dickinson, quelle più recenti di Sabourin, Œttinger, Sharkey e Brodeur depongono in favore dell'origine epiteliale del cancro del rene. Tutte le osservazioni pubblicate in questi ultimi anni confermano la teoria di Robin, e, per parte nostra, noi non abbiamo mai ritrovato un cancro del rene che non fosse un epitelioma nettamente caratterizzato. Studiando al microscopio un nodulo recente o la periferia di una massa cancerosa più antica si vede che la forma generale della ghiandola è conservata. I tubi non sono più tappezzati da un solo strato di epitelio opaco e granuloso, ma presentano un rivestimento di cellule cilindroidi chiare, disposte in uno o in più strati. Nella sostanza corticale si possono seguire passo passo le metamorfosi dell'epitelio dei tubuli, che si trasforma in cellule epiteliali di aspetto meno oscuro. I tubi più distesi hanno una parete il cui contorno non è esattamente circolare, ma ovale od elissoidale. In certi punti anzi, i tubi rotti comunicano gli uni cogli altri, e la linea di contorno che risulta da questa fusione di più sistemi tubulari è rappresentata da una linea spezzata che forma degli sproni e degli angoli rientranti. Al centro delle masse epiteliali più voluminose spesso si trovano cellule irregolari infiltrate di grasso. Gli epiteliomi del rene in cui dominano queste larghe sacche impinzate di cellule sono dei tumori friabili molto vascolarizzati. Gli elementi epiteliali sono talvolta disposti in un solo strato e completamente infiltrati di grasso; trattando coll'etere le sezioni, si liberano dalle materie grasse e si mette in evidenza la forma caratteristica delle cellule renali.

Per forma e dimensione queste cellule si accostano molto a quelle dei tubi contorti, ed è perciò quivi che è logico fissare l'inizio dell'epitelioma. Quasi tutti gli autori seguendo Rayer credevano pure che il cancro del rene avesse il suo punto di partenza nella sostanza corticale. Ma vi sono casi in cui le cellule dell'epitelioma renale conservano molto bene i caratteri della loro origine primitiva. In questi cancri le pareti delle cavità sono generalmente assai inspessite, l'epitelio che le tappezza è composto di cellule granulose a protoplasma oscuro, alcune schiacciate, altre più allungate e ad estremità arrotondita (fig. 19).

La istologia permette anche di analizzare certi tumori di aspetto bizzarro che risultano da un insieme di masse cancerose e di emorragie interstiziali e dei quali abbiamo trattato più sopra. Si vede allora che dei territori di grande estensione sono circondati di sangue o invasi da una sierosità incolora che tiene in sospensione dei filamenti di fibrina, delle cellule epiteliali degenerate e dei globuli bianchi smisuratamente ingrossati. È a livello delle trabecole resistenti, che limitano i versamenti siero-sanguigni, che si ritrovano i tubi epiteliali, coi caratteri istologici che essi presentano ordinariamente negli epiteliomi del rene. Tali accidenti nel corso del cancro ematode modificano così profondamente la struttura del tumore, che furono necessari esami molto profondi per determinarne la natura. L'osservazione di Sabourin e Œttinger è un tipo del genere.

Il rene canceroso può contenere delle cisti, le quali non risultano dalla dilacerazione del tessuto morboso in causa di emorragie interstiziali, ma sono delle cavità le cui pareti si presentano tappezzate da un epitelio cilindroide abbastanza netto, e che contengono ora un liquido chiaro, ora del sangue
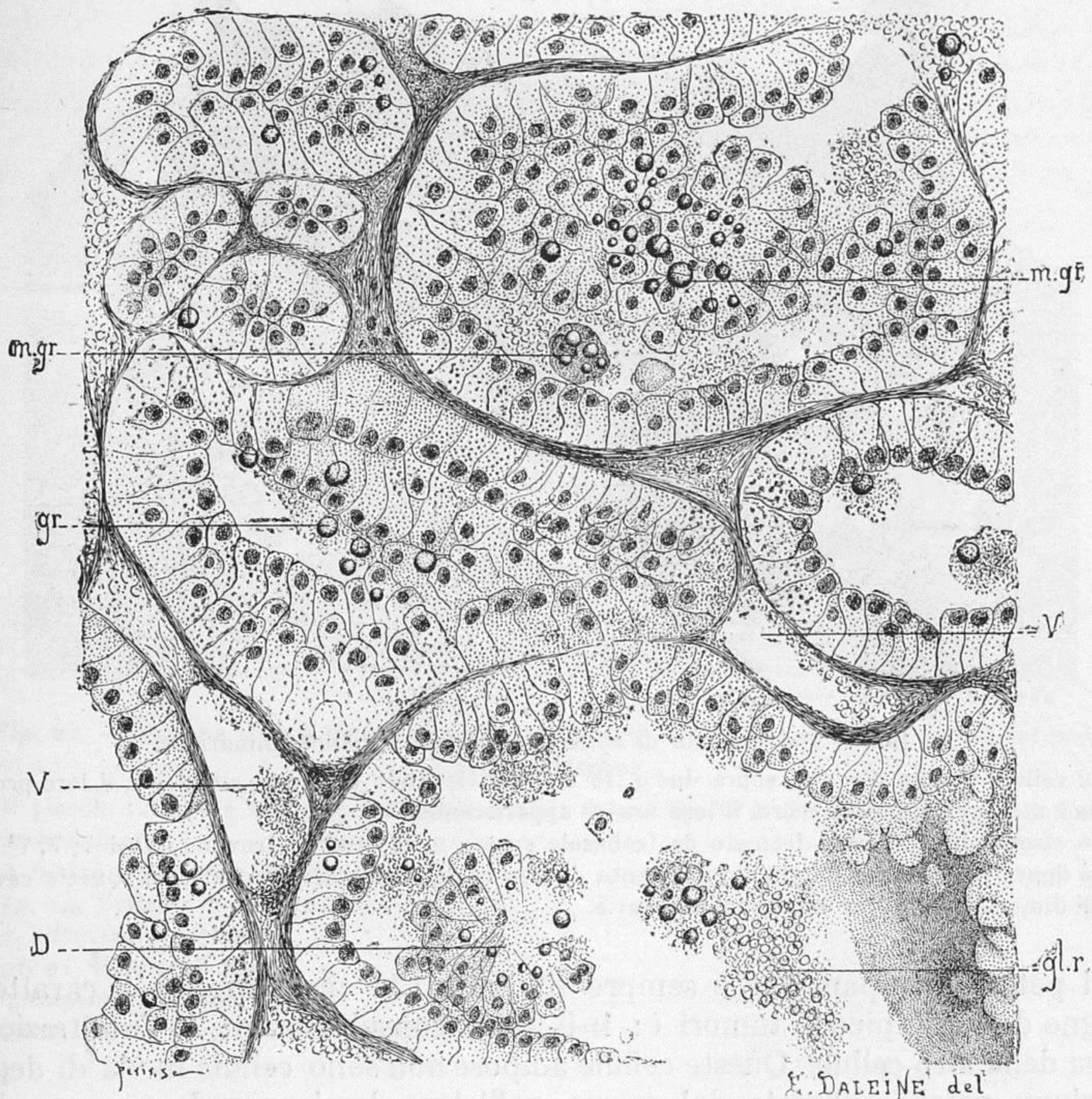
Fig. 18. — Epitelioma a cellule cilindriche. Questa varietà istologica del cancro è con quella rappresentata dalla figura 19 una delle più frequenti.

Le cavità presentano in generale un solo ordine di cellule, ma la proliferazione è qua e là così abbondante da essere riempite completamente dagli ammassi epiteliali D.

Le cellule sono cilindriche, chiare, ad estremità smussata. Il loro nucleo, come si può vedere, sta verso l'apice, un certo numero di esse contengono grasso *m g r*, *m g r*.

Nei tubi allargati trovansi pure del grasso libero *g*, dei globuli rossi *g l r* e degli essudati sanguinolenti.

V, V, Capillari occlusi dalla fibrina; questi capillari molto fragili si lasciano spesso rompere, il sangue si insinua tra le cavità, le rompe e le riempie talvolta per parecchi centimetri di estensione.

Quando tutte le cellule sono infiltrate di grasso, bisogna trattarle coll'etere per riconoscerne la forma.

in abbondanza. La parete qualche volta è irta di vegetazioni come nelle cisti epiteliali dell'ovario e della mammella. Quando la parte solida dei tumori è di piccola dimensione, e per contrario le cisti sanguigne sono di grande volume, queste costituiscono dei neoplasmi ai quali si dovrebbe riservare la denominazione di epitelioma cistico emorragico o di adenoma cistico emorragico.

Non vi ha differenza *istologica* recisa tra l'adenoma del rene e l'epitelioma. Queste due produzioni epiteliali non possono essere distinte l'una dall'altra che per la loro evoluzione. Si deve riservare il nome di adenoma a tutte le neoformazioni epiteliali accidentali, sovente consecutive alle nefriti croniche,
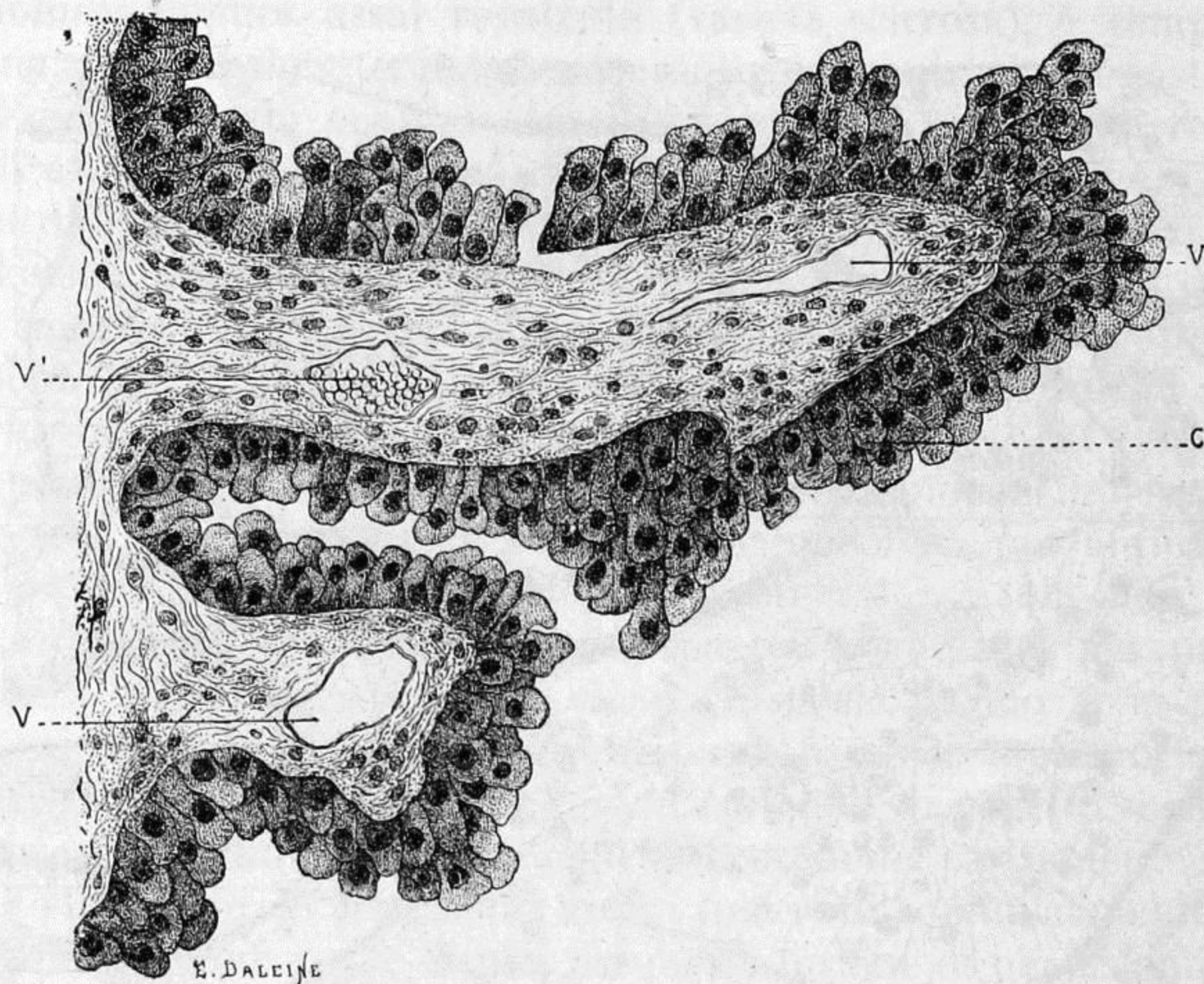
Fig. 19. — Altra varietà di epitelioma renale a cellule cilindriche.

Le cellule C sono disposte sopra due o tre file, conservando la forma cilindrica, il loro protoplasma è molto granuloso e scuro, il loro nucleo appariscente.

Lo stroma del tumore è formato da trabecole spesse nelle quali si trovano i vasi V, V, V'.

La figura rappresenta un piccolo segmento di una cavità a contorni anfrattuosi. Queste cavità sono di dimensioni e forme estremamente varie.

il cui potere di espansione è sempre limitato. Ciò che dimostra il carattere benigno di questi piccoli tumori è: 1° il loro incapsulamento; 2° l'infiltrazione grassa delle loro cellule. Queste cellule adipose non sono cellule in via di degenerazione, poichè, liberate dal grasso coll'etere, lasciano vedere un nucleo molto apparente, ma la loro nutrizione è certamente rallentata. Quanto al fatto dell'incapsulamento, esso prova che questi tumori non hanno nessuna tendenza ad accrescere. La morfologia delle cellule che vi si incontra, e che Sabourin ha bene rappresentata, è identica a quella degli epiteliomi del rene a cellule chiare. Questo fatto, constatato ripetutamente, permette di respingere la teoria di Grawitz e Israël, secondo la quale gli adenomi del rene sarebbero dei nodi erratici della capsula surrenale. Per altro R. Beneke, in una recente Memoria, ha sostenuto la medesima idea (1). Tra gli adenomi accidentali ed i cancri più rapidi si trovano talvolta dei tumori semi-benigni poco invadenti, ma non incapsulati. Uno di questi tumori da noi esaminato, partito dalla sostanza corticale, fece ben presto sporgenza a livello dell'ilo; della grossezza di un piccolo mandarino, esso era quasi isolato dal tessuto cellulare del bacinetto, ed alla pressione appariva di consistenza dura ed elastica. In contatto per mezzo di uno dei suoi prolungamenti colla vena renale e con

(1) R. Beneke, De l'aberration des germes des capsules surrénales dans le rein; *Arch. d'Anatomie path. di Ziegler*, 1891.

l'uretere, non aveva determinato al loro livello nessuna grave lesione. La struttura era quella degli adenomi a cellule chiare; dei vasi bene sviluppati ne percorrevano le varie regioni.

Può essere estremamente difficile fare a prima vista la diagnosi tra il *cancro*
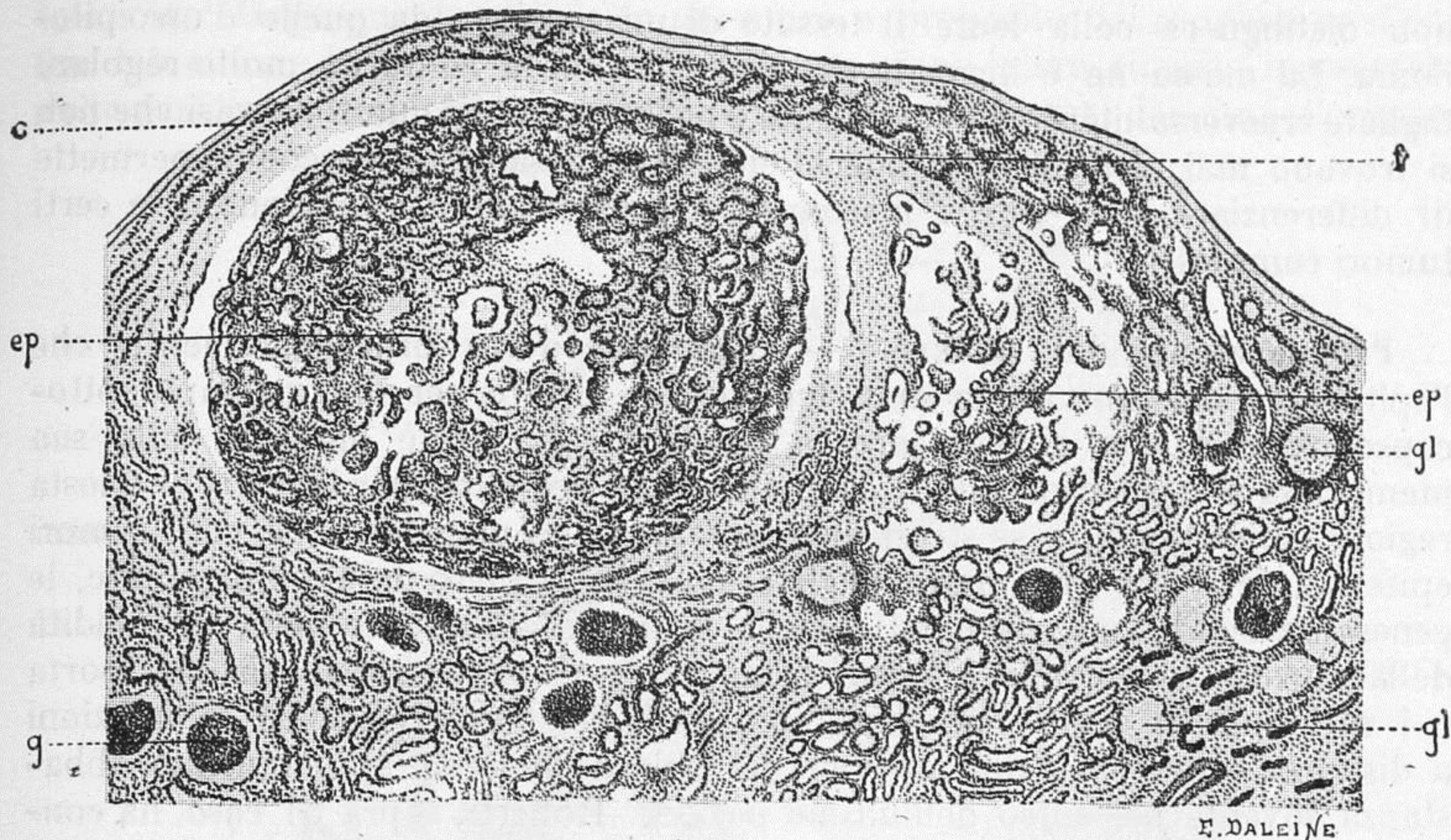
Fig. 20. — Sezione vista a piccolissimo ingrandimento rappresentante un adenoma del rene nel suo insieme.

Il piccolo tumore è separato dal tessuto renale da una specie di membrana fibrosa che lo isola e lo incapsula, *f*.

A destra esiste un altro adenoma.

ep, *ep*, Epitelio di rivestimento.

g, Glomerulo normale.

gl, *gl*, Glomeruli fibrosi.

c, Capsula del rene.

Questa figura è riprodotta da un disegno di Letulle.

ed il *sarcoma* del rene. Si sa che clinicamente questi due tumori si comportano press'a poco nello stesso modo e che non esistono segni i quali permettano di distinguerli con sicurezza; al microscopio per contro è questo uno dei problemi più facili a risolvere. Perciò non si possono spiegare i dubbii emessi da Dickinson sopra la difficoltà della diagnosi istologica, e, d'altra parte, la franchezza colla quale egli afferma la frequenza del sarcoma e la rarità del carcinoma renale. Sopra un totale di 22 casi egli avrebbe trovato 6 cancri e 16 sarcomi. Questi tumori sono molto più frequenti nei fanciulli; Guillet ha pubblicato nella sua tesi una osservazione di cui l'esame microscopico ci ha mostrato il tipo di sarcoma fuso-cellulare. In due altri casi personali raccolti dall'adulto le cellule non erano più fusiformi, ma con prolungamenti numerosi. I sarcomi non procedono nella stessa maniera degli epiteliomi. La neoformazione partita dalla capsula, dal tessuto cellulare del bacinetto o dalle guaine del tessuto connettivo disposte attorno ai vasi, si avanza a poco a poco nell'interno del rene respingendo la sostanza medesima dell'organo che si atrofizza a poco a poco o si lascia distruggere meccanicamente. Esiste quasi sempre una linea di separazione molto netta tra il tumore e il tessuto normale. Lo sviluppo eccentrico del sarcoma può apportare la scomparsa completa di tutti gli

elementi del rene, di cui è impossibile ritrovare la benchè minima traccia sotto la capsula, come si può constatare nella maggior parte degli epiteliomi; è per un simile meccanismo che scompaiono tutte le ghiandole nelle quali ha origine il sarcoma. Questi tumori sono talvolta molto vascolarizzati, e rammentano per la loro colorazione certi cancri ematodi. È tuttavia raro di non distinguere colla lente il tessuto di un sarcoma da quello d'un epitelioma. La massa ne è incavata da grosse lacune a contorno molto regolare tagliate trasversalmente, obliquamente o pel lungo; sono questi dei vasi che non si trovano mai al centro dei blocchi epiteliali. L'esame microscopico permette di differenziare i sarcomi a piccole ed a grosse cellule, i linfadenomi e certi tumori complessi.

Propagazione del cancro. — Abbiamo detto precedentemente che l'epitelioma del rene aveva una tendenza a restare per lungo tempo sottocapsulare e a non oltrepassare la barriera che gli è opposta dalla sua membrana d'involucro. Diffatti la clinica stabilisce pure, per i cancri di questa regione abbandonati a sè stessi, una durata molto maggiore che per i tumori epiteliali della più gran parte degli organi. Nel cancro del tubo digerente, le generalizzazioni sono frequenti poichè le masse sviluppate nella profondità della mucosa incontrano a poca distanza le vene tributarie del sistema porta o i vasi linfatici che comunicano con quelli del mesenterio. Se le infezioni a distanza sono raramente precoci nel cancro del rene, si incontrano abbastanza sovente nel corso dell'ultimo periodo. Roberts, sopra 51 caso, ha constatato la propagazione 31 volta; negli altri 20 il rene solo era colpito; Dickinson dà la cifra di 14 sopra 19; Rohrer, sopra 115 osservazioni, trova dei nodi erratici in 50 di esse; Lachmann dà la proporzione di 26 su 39; Guillet quella di 47 su 70. Addizionando tutte le cifre si arriva alla conclusione, data da Ebstein, che gli organi sono invasi in un po' più della metà dei casi. Questo insieme di quasi trecento casi presenta un certo valore sotto il punto di vista dell'intervento operatorio; esso comprende, infatti, un gran numero di osservazioni in cui, non essendo stata diagnosticata nei suoi primi periodi l'affezione del rene, questa ha potuto svilupparsi liberamente. Si può adunque sperare che, se i tumori del rene sono operati a tempo, questa proporzione andrà diminuendo.

Tuttavia s'impone una riserva, poichè le operazioni fatte in questi ultimi anni hanno messo fuori di dubbio l'invasione dei ganglii in un'epoca in cui il tumore era ancora facilmente accessibile. D'altra parte la generalizzazione a distanza può essere precoce, contemporanea alle prime ematurie (Tuffier), o sopravvenire anche nei casi di cancro latente, come abbiamo osservato.

La propagazione dei tumori del rene si fa per contiguità o per la via sanguigna e linfatica. Il primo modo di propagazione rende ragione, al dire di Guillet, dell'invasione degli organi in rapporto col rene; queste lesioni sono d'altra parte rare, essendo la resistenza opposta dalla capsula fibrosa un ostacolo a questi innesti cancerosi per contatto diretto. In una osservazione di scirro del rene, il tumore era circondato da una massa di perinefrite cancerosa, che aveva invaso lo psoas e corroso la colonna vertebrale (Brault).

La generalizzazione per la via sanguigna e linfatica abbraccia adunque la grande maggioranza dei casi. Sopra i 294 casi rilevati da Guillet, troviamo 168 volte dei nodi a distanza, e molto più frequentemente nei polmoni e nel fegato che negli altri organi. Il polmone ne è attaccato 75 volte, il fegato 71 volta, i ganglii lombari in 53 casi. Su 50 osservazioni Rohrer nota 12 volte

l'invasione della vena cava, proporzione molto elevata, perchè su 47 osservazioni Guillet rileva questa alterazione soltanto 2 volte.

La vena renale e la vena cava sono ad ogni modo tra le vie aperte di preferenza agli embolismi neoplastici; la storia dei prolungamenti cancerosi che finiscono all'orecchietta mostra per quale meccanismo avvenga sicuramente questo trasporto. Dopo quanto si è detto più sopra a proposito dei rapporti esistenti fra il tumore e le vene renali è probabile che siano talora rimaste inosservate delle perforazioni del tronco principale o delle infiltrazioni dei rami d'origine.
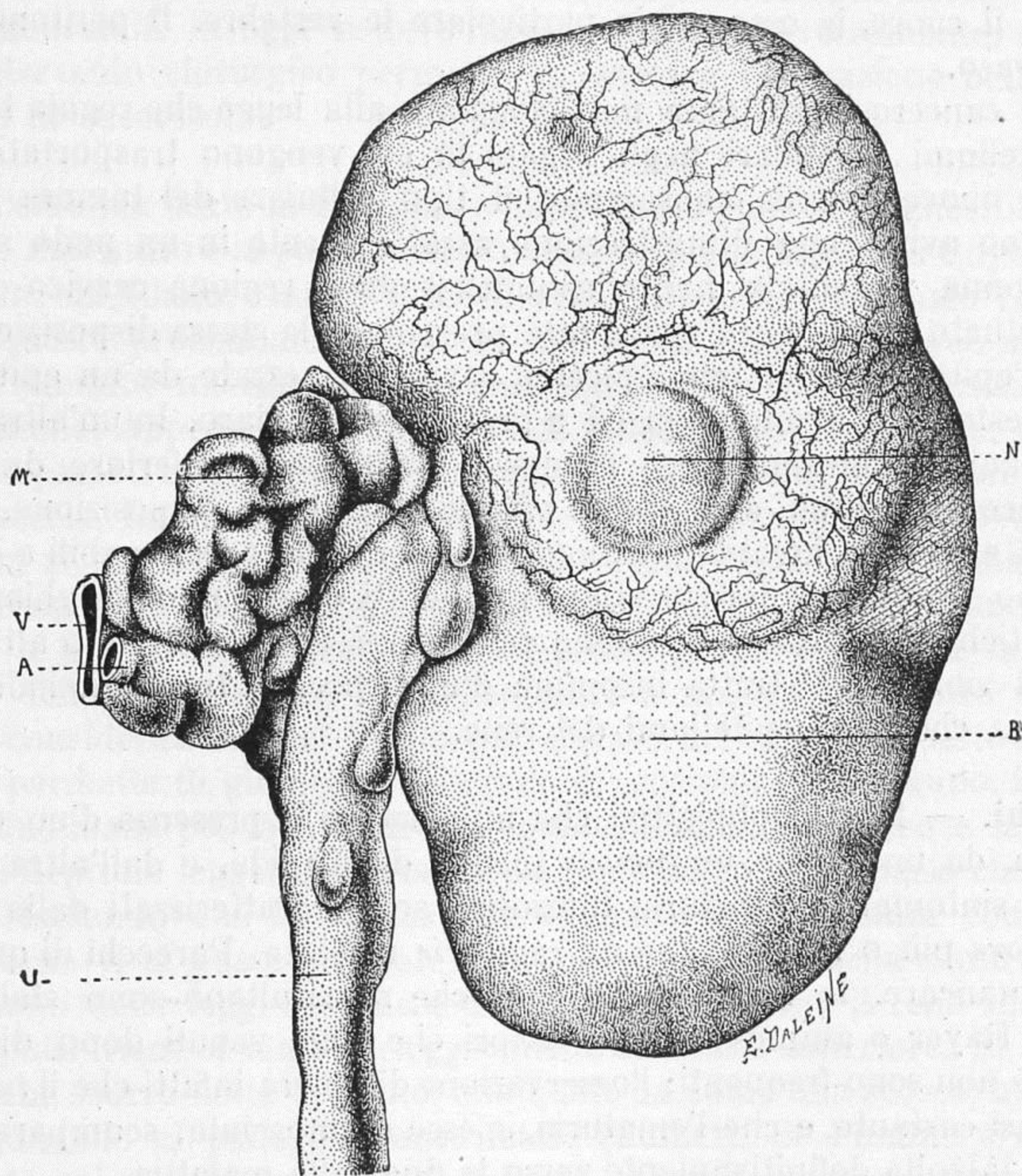
Fig. 21. — Lo stesso rene della figura 17 (Rayer, tavola XLV, fig. 6)

Rene destro visto posteriormente. La parte superiore dell'organo presenta una sporgenza cancerosa N molto pronunciata. Esiste una notevolissima vascolarizzazione di questa regione.

La parte inferiore del rene R è normale.

L'ilo è riempito di ganglii cancerosi formanti una massa M che involge dal di dietro all'avanti l'uretere, l'arteria, la vena.

Quando il cancro del rene comincia dalla parte media od in un punto vicino all'ilo, uno dei suoi prolungamenti può mettersi in contatto colla vena renale e perforarla, mentre il tumore è ancora di piccole dimensioni.

Una parte delle generalizzazioni deve pure essere attribuita alla circolazione linfatica, poichè i ganglii linfatici lombari prevertebrali, mediastinici, sono talvolta invasi fino alla parte superiore del collo. Infine può darsi che il trasporto degli emboli cancerosi si compia per mezzo delle vene della capsula e delle anastomosi che presentano coi diversi sistemi studiati da Lejars e Tuffier. Checchè ne sia, non esiste nessun dubbio sull'esistenza dell'embolismo canceroso

nel fegato; osservazioni molto dimostrative hanno accertato la presenza di masse epiteliali nei rami perilobulari della vena porta e nei capillari del lobulo stesso (Champetier de Ribes, Hartmann). Si sa d'altra parte che queste generalizzazioni sono egualmente frequenti tanto nel cancro del rene sinistro che in quelli del rene destro.

La direzione della corrente linfatica permette di comprendere perchè il cancro del rene si estenda molto raramente agli organi genito-urinarii, mentre il cancro di questi ultimi invade frequentemente il rene (Guillet). Tra le propagazioni abbastanza frequenti del cancro del rene bisogna segnalare le capsule surrenali, il cuore, le ossa, ed in particolare le vertebre. Il peritoneo è raramente invaso.

I nodi cancerosi a distanza non isfuggono alla legge che regola lo sviluppo degli epiteliomi secondari negli organi in cui vengono trasportati. Gli epitelii delle nuove colonie conservano il tipo cellulare del tumore primitivo; ne abbiamo avuto una dimostrazione assai evidente in un nodo secondario della colonna vertebrale in corrispondenza della regione cervico-dorsale. Il tumore situato nello speco vertebrale presentava la stessa disposizione anatomica dell'epitelioma del rene: piccole cavità tappezzate da un epitelio cilindrico, ad estremità arrotondata ed a protoplasma chiaro. In un'altra osservazione, in cui il diaframma era ricoperto nella parte inferiore da numerosi tumori secondari, i tubi e gli epiteli offrivano la stessa disposizione. Le cellule chiare, ad estremità arrotondata, non sono per nulla paragonabili a quelle che tappezzano la mucosa dell'intestino, i condotti escretori delle ghiandole e le cavità cistiche dell'ovaia. Non sono caliciformi, non presentano altipiano, nè mai ciglia vibratili. Si tratta insomma d'uno speciale tipo epiteliale che non si riscontra che negli epiteliomi del rene.

Sintomi. — I segni obbiettivi che annunziano la presenza d'un cancro del rene sono, da una parte, un *tumore* in uno dei fianchi, e dall'altra parte, un *varicocele* sintomatico. I disturbi funzionali sono caratterizzati dalla comparsa di un *dolore* più o meno vivo e da *ematurie* ripetute. Parecchi di questi segni possono mancare, le forme incomplete che ne risultano sono state riconosciute da Rayer e ammesse dagli autori che sono venuti dopo di lui. Esse d'altronde non sono frequenti; l'osservazione dimostra infatti che il *tumore* è un segno quasi costante, e che l'ematuria, spesso riconosciuta, scompare di tempo in tempo, talvolta definitivamente verso la fine della malattia.

Per giudicare dell'importanza del *tumore* nel cancro del rene, basta riprodurne alcuni dati statistici: su 52 casi di Ebstein, non mancò che 3 volte; in 61 delle 64 osservazioni di Roberts la protuberanza formata dal rene era talmente riconoscibile che non poteva sfuggire al primo esame. Di 133 osservazioni compulsate da Guillet, 4 solamente non presentavano l'indicazione del tumore. Conviene inoltre aggiungere che in uno di questi 4 casi il tumore era piccolissimo, e in un altro vi era un versamento ascitico considerevole. Chevalier (1), in una tesi recente, conferma questi risultati, dimostrando che il tumore renale esiste in 97 casi su 100. L'insieme di queste cifre è molto concludente per istabilire la frequenza dell'aumento di volume del rene, ma non precisa in quale epoca della malattia sia stata fatta tale constatazione. Egli indica, in generale, che il cancro del rene dà luogo ad una ipertrofia dell'organo, facile a riconoscere a partire da un dato punto della malattia.

---

(1) E. Chevalier, De l'intervention chirurgicale dans les tumeurs malignes du rein, 1891.

Infatti questo segno si mostra raramente al principio della malattia, perchè non lo si è rilevato come sintoma iniziale dell'affezione che in 26,6 casi per 100 nell'adulto ed in 60 nel bambino (Chevalier). È possibile che l'esplorazione dei reni praticata secondo i metodi consigliati da Guyon, Glénard, Le Dentu, Israël, modifichi sensibilmente questa proporzione stabilita in seguito ad osservazioni delle quali un buon numero risale ad un'epoca assai remota. Con questi processi è agevole diagnosticare fin dal suo principio un aumento del volume dell'organo. E se una volta la diagnosi di cancro del rene sin dai suoi primi periodi presentava solamente un interesse relativo, essendo allora la malattia ritenuta incurabile, in oggi si deve ragionare affatto diversamente, perchè un pronto intervento chirurgico permette di tentare l'operazione nelle migliori condizioni di successo.

Il processo più usato in Francia [e dappertutto] per la diagnosi dei tumori renali sino dall'inizio è la *palpazione bimanuale*, preconizzata da Guyon e messa poi in opera da Clado, Guillet e molti altri. Allo stato normale l'esame del rene con questo procedimento non dà che indizi negativi: si può in certi casi sentire l'estremità inferiore dell'organo, ma il rene, nel suo insieme, sfugge alla palpazione. Appena il suo aumento di volume si fa manifesto, qualunque sia d'altra parte l'origine della ipertrofia, la palpazione bimanuale permette di riconoscerla. La mano posteriore deve agire nell'angolo costo-vertebrale; spesso non si può porre tra le coste e la cresta iliaca tutta la mano intera, solo il dito medio e l'indice potranno esservi introdotti. L'altra mano, disposta in avanti, a livello del muscolo retto, deprime progressivamente la parete al momento delle espirazioni e deve penetrare a sinistra al disotto delle false coste, in considerazione del livello più elevato del rene di questo lato. Tale manovra permette di giudicare del grado di sensibilità dell'organo. Essendo in posto le due mani, pel lato destro la mano sinistra all'indietro e la destra al davanti, si deprime leggermente la parete per diminuire lo spazio che la separa dal rene, badando che lo spazio che rimane sia abbastanza considerevole perchè il rene vi si possa muovere. Con uno o due dita della mano posteriore si imprimono delle leggiere scosse alla parete lombare; il rene sollevato da questi impulsi viene a lambire leggermente la mano anteriore. Si palpa così un corpo che scorre sotto la mano, alla quale dà come una scossa, meno secca, ma paragonabile al palleggiamento fetale (Guillet). Se l'esame è stato fatto esattamente nel seno osseo costo-vertebrale, si può asserire che l'organo avvertito è il rene; altrimenti, ponendosi più in basso si possono far *palleggiare* in questo modo dei tumori appartenenti al colon ascendente.

Procedendo così possiamo riconoscere il volume e la deformazione del rene; se il tumore è piccolo, sarà difficile poterlo delimitare, come in un caso di Israël citato da Guillet. Potrà darsi in via eccezionale che non siano riconosciuti con questo metodo d'investigazione tumori di un volume abbastanza grande; il rene infatti, benchè ipertrofico, può non abbassarsi od anche salire nell'ipocondrio; due osservazioni di Chevalier riproducono questa disposizione: in una di esse l'attenzione era stata attirata sul rene da un'ematuria anteriore e per maggior sicurezza l'esplorazione venne fatta sotto il cloroformio; essa però fu negativa.

In un grado medio del suo sviluppo il tumore renale lascia la regione lombare e viene a fare sporgenza in avanti. È a questo periodo che l'esame diretto fornisce le indicazioni più complete. Il palleggiamento si ottiene facilmente; la mano anteriore può, spostandosi, giudicare delle deformazioni e

delle irregolarità di tutta la parte dell'organo in rapporto coll'ipocondrio e col fianco. Si può anche, colla semplice palpazione fatta deprimendo la parete addominale, arrivare sopra il tumore tenuto fermo in addietro dalla mano posteriore, ed esplorarne la superficie; per tal modo si giudica del suo volume e della sua consistenza. Il tumore situato profondamente occupa il fianco, si estende nel senso trasversale verso l'ombellico, si perde in addietro dalla parte dei lombi e può discendere in basso fino alla fossa iliaca, ed arriva sempre più in alto a sinistra. Generalmente si riconosce alla palpazione che la forma del rene è conservata; quasi sempre arrotondato tanto a livello della sua parte sporgente che verso le estremità, il tumore non rammenta per nulla le deformazioni del fegato e della milza coi loro margini netti e taglienti. Questo carattere distintivo manca talvolta, se la conformazione del cancro renale è irregolare.

Non si può muovere il tumore nel senso verticale, nè da un lato all'altro; i neoplasmi del rene sono ordinariamente fissi, se si paragonano ai tumori del fegato e della milza, sui quali si fanno sempre sentire i movimenti respiratori. Tuttavia non è raro ad ottenersi un certo spostamento trasversale, ciò che indica sempre una indipendenza della neoformazione e la mancanza di aderenze colle parti vicine. Questa disposizione è delle più vantaggiose sotto il punto di vista operatorio. Nei casi in cui si esiterebbe tra un tumore del rene, del fegato o della milza, Tillaux consiglia di segnare sopra la parete addominale l'estremità superiore del tumore quando l'ammalato è in riposo e di seguire lo spostamento di tale punto in rapporto a questa estremità nei movimenti di inspirazione e di espirazione. Se il punto segnato obbedisce ai due tempi della respirazione e non ha più dei rapporti immediati col tumore, ciò vuol dire che questo tumore non appartiene al rene. Una tale regola, che viene sovente verificata al letto dell'ammalato, non ci soccorre più quando i tumori del rene prendono delle aderenze col diaframma o cogli organi ad esso uniti.

L'ispezione dell'addome, utile per i tumori di volume medio, è soprattutto preziosa quando essi hanno acquistato una grande dimensione. Si tratta allora quasi sempre di confermare o di completare una diagnosi facile a fare, poichè l'intervento a questo periodo non offre molte garanzie. Uno dei fianchi presenta una sporgenza di tanto più marcata quanto più il tumore è voluminoso, la deformazione è soprattutto visibile nelle persone magre, la cui parete addominale cedevole si lascia facilmente sollevare. Nei fanciulli la si riscontra sovente, ma soprattutto perchè i sarcomi del rene, in essi più frequenti del cancro, prendono uno sviluppo qualche volta mostruoso. Il tumore, dopo avere occupato l'ipocondrio, oltrepassa la linea mediana e invade l'altra parte. A questo punto, non può più ottenersi il palleggiamento. Tumori di questa dimensione spostano l' intestino da una parte all'altra, e qualche volta sollevano le false coste come le più voluminose tumefazioni del fegato e della milza. Si possono vedere anche delle dilatazioni venose superficiali, quando la vena cava è compressa od obliterata da coaguli e da prolungamenti neoplastici. I rapporti stretti del rene destro colla vena cava spiegano la frequenza relativa di tale segno nei tumori di questo lato, e talvolta la rapidità della sua apparizione con dei cancri poco voluminosi molto sviluppati in corrispondenza dell'ilo.

L'ispezione della regione lombare è sovente negativa, perchè il cancro del rene destro si sposta in basso, all'indietro e in avanti, il cancro del rene sinistro

in alto dapprima, poi in avanti e in basso; ma nel caso di grossi tumori la regione lombare può diventare prominente. Insomma, è certo che la regione lombare non appare, generalmente, rilevata e che è necessario un esame molto attento per constatare la leggiera deformazione causata dalla presenza del tumore. Le Dentu consiglia di mettere gli ammalati nella posizione genu-pettorale; l'esame comparativo delle due regioni permette di rilevare un leggiero cambiamento di livello. Nelle osservazioni analoghe a quella di Dickinson, in cui un voluminoso tumore pulsante occupava la regione lombare sinistra, si può constatare che la tumefazione posteriore si continua colla sporgenza molto più marcata che occupa il fianco e l'addome.

La *percussione* deve sempre essere praticata per istabilire i rapporti del tumore coll'intestino. L'anatomia dimostra che il colon ascendente passa obliquamente sull'estremità inferiore del rene destro, il colon trasverso perpendicolarmente sull'estremità superiore del rene sinistro e che il colon discendente costeggia all'esterno il margine convesso del rene del suo lato. Guillet mostra l'importanza di questi differenti rapporti, già rilevati da Dickinson e Tréves. Quando il rene destro aumenta di volume, esso spinge in generale il colon non direttamente in avanti, ma in avanti, in basso e a sinistra, cioè nella stessa direzione che la massa dell'intestino tenue, la quale può essere trasportata, come abbiamo detto, dai grossi tumori, dall'altra parte della linea mediana. Per tale fatto, i tumori del rene in queste condizioni si sviluppano all'infuori dell'intestino crasso e si mettono in contatto immediato colle pareti laterali dell'addome. A sinistra, al contrario, il rene spinge il colon discendente in avanti e in fuori; alla percussione quindi non si riscontra l'intestino a destra se non verso la parte inferiore del tumore e verso il suo margine interno, mentre a sinistra si trova l'intestino crasso in avanti e quasi sempre all'esterno del rene. Di 24 cancri situati a destra, 18 davano suono muto, 6 volte soltanto il tumore era ricoperto da una zona sonora; su 12 cancri situati a sinistra, 7 volte vi era ottusità e 5 volte timpanismo (Guillet).

L'intestino crasso può ricoprire in parte il rene ipertrofico senza che la percussione ne manifesti la presenza. La ragione di tal fatto è che esso allora si trova vuoto o talmente compresso da un cancro di grandi dimensioni, che non può essere riconosciuto se non ad una palpazione delicata che permetta di limitare una zona appiattita mobile nel senso trasversale. Nel caso di distensione poco accentuata dell'intestino crasso, una percussione leggiera denota la sonorità, una percussione forte e profonda la sopprime; quindi si è proposto di insufflare l'intestino crasso per l'ano, per riconoscere i suoi rapporti col tumore. La percussione fatta al livello della regione lombare non aggiunge niente d'importante ai dati precedenti, qualche volta non fa che constatare un aumento della ottusità normale. I tumori di medio volume lasciano tra il fegato ed il rene una zona sonora; i tumori di grossa dimensione la possono allora sopprimere, per cui le due ottusità si confondono.

Il *varicocele sintomatico* dei neoplasmi del rene è stato descritto per la prima volta da Guyon (1). A detta di questo autore è raro che manchi, corrisponde alla parte del tumore renale e risiede tanto a destra che a sinistra, contrariamente al varicocele ordinario; si sviluppa pure in modo progressivo e abbastanza rapidamente in opposizione al varicocele semplice di cui gli ammalati di rado ignorano l'esistenza. Sovente difficile a constatarsi nel decubito orizzontale, esso è apparente nella stazione eretta e nel camminare. Le vene

(1) Guyon, Leçons cliniques sur les maladies des voies urinaires, 1881, p. 317.

del gruppo anteriore sarebbero più sviluppate che quelle del gruppo posteriore (Guillet); queste vene sembrano più distensibili, meno spesse e meno nodose che nel varicocele comune. Ciò dipende senza dubbio dal loro sviluppo rapido, accompagnato di rado da dolore e da idrocele. Questo segno molto interessante a conoscersi non può servire per la diagnosi precoce dei tumori del rene; non lo si osserva che al momento in cui l'ipertrofia dell'organo è già notevole. L'estremità inferiore del tumore comprime le due spermatiche un po' al disotto della loro imboccatura nella vena cava a destra e nella vena renale a sinistra. Non si vede nulla di simile nella donna, ove le vene utero-ovariche sono profondamente nascoste. I tumori del rene possono, comprimendo sia la vena cava, sia una delle vene iliache, determinare l'apparizione di varici (Bouilly, Labbé) o di edema delle membra inferiori. L'ascite dipende da una peritonite concomitante (Malibran), l'itterizia probabilmente molto più dall'invasione dell'ilo del fegato da parte di ganglii cancerosi che dalla propagazione del tumore stesso.

I tumori maligni del rene si svolgono raramente senza *dolore*. Questo sintoma, meno frequente che l'ipertrofia organica, osservasi più spesso che l'ematuria: lo si nota infatti in 80 osservazioni sopra 100. Di tutti i segni iniziali, almeno nell'adulto, quello che venne osservato più spesso pare sia il dolore, 28 sopra 100 (Chevalier); i tumori nell'infanzia non dànno luogo a questo sintoma che in 7 casi sopra 100. I dolori sono sovente poco vivi, occupano quasi sempre la regione lombare e l'ipocondrio, si irradiano ora verso gli spazi intercostali, talvolta seguendo il tragitto del nervo ischiatico o del crurale, infine nella direzione dei testicoli sotto forma di coliche nefritiche. Paragonabili ad una semplice pesantezza o ad uno stiramento, i dolori possono essere talmente vivi da obbligare gli ammalati a lasciare ogni occupazione ed anche a mettersi a letto (Guillet). I dolori non sono risvegliati nè dall'esplorazione nè dagli esercizi fisici, ritornano spontaneamente senza provocazione apparente. In una delle osservazioni che abbiamo pubblicate (1), il dolore prese rapidamente un carattere eccessivo, il rene applicato contro la colonna vertebrale, appena accessibile durante il sonno cloroformico, era la sede di un cancro infiltrato nella guaina dello psoas e comprimeva i nervi lombari all'uscita dei fori di coniugazione; quando le vertebre sono invase, la pressione delle apofisi spinose determina una recrudescenza dei sintomi dolorosi.

Solitamente il dolore isolato non ha carattere abbastanza preciso da attirare l'attenzione sul rene, è insufficiente per poter fare una diagnosi sin dal principio, e non può essere che un sintoma di presunzione. Se compare insieme con un'ematuria od un'evacuazione di coaguli, il suo valore aumenta; infine, se, insieme con esso, si constata il tumore, non ha più che una importanza secondaria (Chevalier).

Tra i disturbi funzionali provocati dal cancro del rene, l'*ematuria* è quello il cui valore è meno contestabile. Osservato in 25 casi su 100 nel bambino, in 50 su 100 durante il decorso del sarcoma nell'adulto, si incontra nel 75 per cento dei casi di carcinoma nell'età media della vita. Le cifre date da Guillet sono un po' meno elevate; riunendo le statistiche di Roberts, d'Ebstein, di Dickinson, egli rileva l'ematuria 61 volta su 128 casi: nelle sue osservazioni personali 48 volte su 100. Come sintoma iniziale, l'ematuria appare nel 26,6 per

(1) A. Brault, Sur quelques formes rares de cancer du rein; forme douloureuse sans tumeurs ni hématurie. — Adéno-épithéliomes récents avec infection rapide. In *Sem. méd.*, 1891.

cento degli epiteliomi del rene (Chevalier). Abbiamo già indicato, a proposito dello studio generale dell'ematuria, i caratteri della emissione di urine sanguinolente in rapporto collo sviluppo dei tumori maligni del rene. Queste si distinguono pel loro insorgere improvviso in individui ancora in buona salute. Pare che nessun disturbo annunzi l'imminenza di queste emorragie, e se talvolta esse si manifestano in seguito ad un traumatismo della regione lombare, più spesso si presentano senza che l'ammalato ne sia altrimenti avvertito che da un imperioso bisogno di urinare; questi nota allora che le sue urine sono tinte di sangue. Molto frequentemente pure sono accompagnate da una sensazione dolorosa ai lombi, che si irradia verso la parte inferiore seguendo la direzione dell'uretere, ricordando più o meno un attacco di colica nefritica. Queste crisi sono sovente incomplete e terminano coll'espulsione di una certa quantità di sangue e di coaguli allungati di dimensioni variabili. Le urine sono uniformemente sanguinolente dal principio alla fine delle minzioni, talora rosee, talora schiettamente colorate, più cariche quando il sangue è soggiornato un certo tempo nella vescica. La quantità di sangue può essere abbastanza piccola da non potersi riconoscere facilmente che al microscopio: in tali condizioni, si comprende, la presenza dei globuli rossi nelle urine ha ben poco valore, a meno che non si riconosca nello stesso tempo la presenza di un tumore al fianco, o che questo periodo di ematuria insensibile non sia preceduto e seguìto da crisi ematuriche manifeste.

I coaguli contenuti nel deposito delle urine sono di varia forma e dimensione, non acquistano importanza se non sono molto allungati e non riproducono la configurazione della cavità ureterale. I casi di questo genere non sono molto rari; concrezioni sanguigne di 10, 15, 20 ed anche 22 cm. di lunghezza (Guillet), dopo essersi formati nell'uretere, vengono espulse senza rompersi. Quando i coaguli raggiungono una tale lunghezza e sono regolarmente cilindrici, la loro origine non può essere posta in dubbio. Ma spesso essi sono a frammenti, di dimensioni e di forme irregolari, mescolati agli altri coaguli che si depositano nella vescica per poco che l'urina vi ristagni; allora il loro valore diagnostico è nullo. Nelle ematurie abbondanti l'ingombro della vescica può rendere necessario un intervento; senza arrivare a questo punto, si vede che l'ammalato conserva la posizione orizzontale, affinchè il sangue possa più liberamente evacuarsi mentre le parti coagulate si portano nei punti declivi.

Ciascun periodo ematurico dura parecchi giorni, e tosto si interrompe per ricomparire soltanto dopo alcune settimane o alcuni mesi. Al momento della crisi le urine possono ad intervalli non contenere più sangue; questa modificazione si fa dal mattino alla sera o da un giorno all'altro; allora si suppone che sia cessata l'emorragia in corrispondenza del tumore o che l'uretere corrispondente al rene ammalato sia stato momentaneamente occluso da un coagulo, la cui espulsione precede un nuovo attacco ematurico. Man mano che il tumore ingrossa, le minzioni sanguinolente si ripetono e divengono più abbondanti. Ma le eccezioni sono molto numerose; Roberts, Dickinson, Guyon hanno citato osservazioni, in cui le crisi ematuriche, frequentissime nei primi periodi della malattia, si facevano in seguito a poco a poco più rare, e scomparivano completamente per parecchi anni, 3, 4, 5 anni, fino agli ultimi momenti della malattia.

La scomparsa delle ematurie si può spiegare molto semplicemente se l'uretere è stato compresso, deviato od obliterato. Può anche avvenire che i nodi cancerosi, sede dell'emorragia, non si mettano più in rapporto col bacinetto e coll'uretere, e che le rotture dei vasi siano puramente interstiziali. Quando

l'ematuria presenta queste variazioni dal principio alla fine di un' affezione delle vie urinarie, permette di escludere ogni sospetto di neoplasma vescicale, in cui le minzioni sanguinolente si fanno più frequenti e più gravi sino agli ultimi giorni.

In certi casi in cui l'ematuria renale si riproduce senza d'altronde essere considerevole, si vede per questo alterarsi la salute, e derivarne una grave anemia.

Raramente si hanno nelle urine altre modificazioni all'infuori di quelle prodotte dal mescolarvisi del sangue. La disuria segnalata da Gerhardt è eccezionale; le urine sono in quantità normale; si sa infatti che il rene dal lato opposto a quello ammalato si ipertrofizza e che sovente esso è immune o non contiene che piccoli nodi secondari. Se ambi i reni sono affetti, vi può essere diminuzione nelle urine (Wagner). L'albuminuria non si riscontra quasi mai; Féréol ne ha citato un solo caso. Contrariamente a ciò che si osserva talvolta nei tumori della vescica, non si sono mai trovati nelle urine frammenti di cancro nè cellule isolate, che si potessero riferire al rene. Le cellule dell'epitelioma renale sono abbastanza caratteristiche per essere riconosciute a prima vista; differiscono completamente da quelle che appartengono al cancro della vescica. Cilindri sanguigni numerosi indicano che l'ematuria è dovuta ad un'alterazione dei reni.

Decorso e forme della malattia. — Nella pratica si è raramente in presenza di uno solo dei segni o sintomi di cui abbiamo studiato minutamente le variazioni. Ordinariamente il cancro del rene si presenta colla forma che Guillet chiama completa e Patino-Luna regolare, vale a dire che il tumore e il varicocele da una parte, il dolore e le ematurie dall'altra appaiono successivamente un sintoma subito dopo l'altro, potendo ciascuno di questi segni, salvo il varicocele, apparire pel primo presso a poco colla medesima frequenza; le cifre più sopra citate confermano questo fatto. Una volta riconosciuta, la malattia decorre in modo regolare e continuo, il tumore segue la progressione precedentemente indicata, mettendosi in rapporto colla parete addominale, le ematurie si ripetono a quando a quando. Infine dopo un periodo di tempo di durata variabile, la salute generale si altera e sopraggiunge la cachessia. A questo momento le funzioni digerenti sono profondamente turbate; in capo a qualche mese gli ammalati presentano una debolezza estrema, ed un considerevole dimagramento.

I cancri del rene sono del resto fra i tumori maligni quelli che possono svolgersi per un tempo relativamente considerevole senza compromettere la vita. Roberts e Guillet hanno potuto seguire per due o tre anni, principalmente nei bambini, dei neoplasmi renali che in apparenza non avevano alterato nessuna delle funzioni principali. L'appetito era conservato, e di mano in mano che le forze diminuivano, i bambini presentavano una vera voracità. Questa conservazione apparente della salute è eccezionale, perchè la maggior parte dei tumori osservati nei primi anni di vita presenta un decorso rapido, soprattutto quando si tratti di sarcomi: su 17, 10 si sono sviluppati in meno di un anno e 7 in più di un anno; la durata massima è stata di due anni e mezzo. Nell'adulto, al contrario, la durata del sarcoma è molto più lunga. Al cancro Roberts, Dickinson, Rohrer, Ebstein, attribuiscono un decorso assai lento. Guillet su 33 casi nota che lo sviluppo si è compiuto 6 volte in meno di un anno, 16 volte da un anno a 4 anni, 5 volte da 4 anni a 10, e 6 volte in più di 10 anni. Facendo la media di queste cifre si ottiene una durata di

4 anni e mezzo; tenendo conto di possibili errori la media può essere ridotta a 3 anni e mezzo. Paragonando con questa durata quella degli altri cancri viscerali, fegato (8 mesi), stomaco (12-15 mesi), utero (16-17 mesi), si arriva a concludere con Roberts che il cancro del rene ha una durata sensibilmente superiore a quella dei carcinomi degli altri visceri (Guillet). Noi abbiamo osservato un ammalato, nel quale le prime ematurie risalivano a più di sette anni e che morì con un voluminoso tumore che non aveva oltrepassato la capsula e non si era generalizzato.

Il rene ammalato d'altronde è supplito dall'altro, a meno che vi sia sviluppo simultaneo di tumori a sinistra e a destra. Le osservazioni di Diettrich, Lancereaux, Butte, Colleville, Fürbringer, nelle quali si notarono accidenti uremici, sono eccezionali. Parecchie complicazioni possono affrettare la catastrofe: in prima linea stanno le emorragie ripetute, che raramente sono così abbondanti da cagionare per sè la morte, ma che conducono ad un indebolimento progressivo contro cui gli ammalati non possono lottare. Bright ha fatto cenno d'una violenta emorragia intraperitoneale dovuta alla rottura di un tumore; Rayer ricorda la perforazione del duodeno seguìta da melena, e la possibilità d'una peritonite acutissima; Jeannel (1) ricorda accidenti di occlusione intestinale; Cornil la distruzione della colonna vertebrale e la compressione del midollo con paraplegia completa; infine Guillet ritiene possibile l'embolismo polmonare.

La forma *completa* del cancro del rene che comprende la comparsa di un tumore doloroso accompagnato da ematurie, e con esito finale per cachessia o marasma è la forma comune. La si osserva in 58 casi su 117 (Guillet). Le osservazioni di Chevalier dànno una proporzione più forte pel cancro dell'adulto, il 75 per 100. Che cosa conviene pensare delle forme spurie o incomplete? La varietà caratterizzata dalla presenza di un' ipertrofia notevole del rene con dolore lombare senza ematuria non può essere considerata come spuria. Malgrado l' assenza dell' ematuria la malattia è facile a riconoscersi, bisogna però da questi casi sottrarre quelli, nei quali la minzione del sangue sopraggiunta durante i primi periodi della malattia non è stata riconosciuta nell'ammalato; forse i pazienti non ne hanno conservato il ricordo. Non si può ammettere facilmente la possibilità di una *forma ematurica senza tumore*, perchè se la malattia progredisce, il tumore apparirà, essendo esso un segno quasi costante. Si può avere, rigorosamente parlando, un periodo ematurico precanceroso e non una forma ematurica propriamente detta; in simili casi l'emorragia resta per qualche tempo il sintoma iniziale. D'altra parte Rayer, che pel primo accennò a questa forma, dice che, durante la vita, essa può essere piuttosto sospettata che riconosciuta; egli non ne pubblica nessun caso.

Quanto alla *forma latente* di Rayer, essa comprende casi in cui non vi ha tumore, nè dolore, ma in cui certamente il cancro del rene è un cancro secondario, con piccole masse epiteliali disseminate nei due reni; è questa una disposizione che non ha nessuna importanza pel regolare funzionamento dell'organo. La morte è sempre la conseguenza del cancro organico primitivo. Si potrebbe considerare come latente quella varietà, rara, del cancro renale che si inizia con fenomeni cachettici e con un dimagramento notevole. Per questa forma Chevalier dà la proporzione del 14 per 100 nel bambino, del 18 per 100 nell'adulto. In un caso di questo genere, in un ammalato che non aveva sofferto nessun disturbo da parte del rene nè delle urine, ma che era già molto dima-

---

(1) Jeannel, Contribution à l'étude des tumeurs du rein infiltrées dans le mésentère; *Congrès de chirurgie*, 1886.

grito, Guyon, procedendo ad un esame metodico, trovò un voluminoso tumore. In questo caso particolare non si tratta nè di una forma latente nè di una forma cachettica, ma di un esempio di tumore senza dolore e senza ematuria.

Noi abbiamo tuttavia pubblicato una osservazione che può essere considerata come una forma latente di cancro renale. Il nodo canceroso era di piccolo volume, il rene nel suo complesso era leggermente ipertrofico. Essendo stata attirata l'attenzione sulla colonna vertebrale che presentava una deformazione alla parte inferiore della regione cervicale, si era fatta la diagnosi di morbo di Pott. La morte sopravvenne per una malattia accidentale; le vertebre erano invase da un tumore molle dello stesso tipo epiteliale che l'epitelioma renale. In un altro caso pure eccezionale nel suo genere non si rilevò fra gli antecedenti della malattia nessuna ematuria, anche esplorando l'addome sotto il cloroformio non si percepì che una tumefazione profonda che faceva corpo colla colonna vertebrale. La parete addominale, e soprattutto la regione lombare, era edematosa; al fianco si potevano vedere delle vene molto appariscenti. L'unico sintoma apprezzabile, in confronto di tutti questi segni negativi risguardanti l'origine dell'affezione, era un dolore violento che occupava la regione lombare irradiandosi al basso ventre ed al testicolo; l'ammalato era pallido, dimagrito, i dolori lombo-addominali erano continui con raddoppiamenti parossistici estremamente penosi. Un'incisione esploratrice riuscì negativa; la morte sopravvenne alcune settimane dopo questo tentativo operatorio, in causa dei progressi della cachessia dolorosa. Questo fatto è ancora un esempio di una forma incompleta od irregolare del cancro del rene, che si può chiamare *forma dolorosa;* è quasi una forma spuria, perchè in tale circostanza non potrà farsi la diagnosi. L'autopsia dimostrò l'esistenza di un cancro atrofico del rene con perinefrite cancerosa avvolgente i nervi e le vene in corrispondenza dei fori di coniugazione. Si deve riconoscere che la tenacità del dolore, la sua violenza, la cachessia che l'accompagnava erano sintomi che potevano accennare ad un cancro profondo che avesse invaso la colonna vertebrale. L'assenza di tumore apprezzabile autorizzava a supporre che il punto di partenza fosse altrove che nel rene.

Tra le forme rare del cancro renale bisogna comprendere quelle che presentano pulsazioni isocrone coi battiti cardiaci e talora anche un rumore di soffio. In un caso osservato da Holmes v' era nella regione lombare e nella fossa iliaca di sinistra un tumore pulsante, il soffio percepito a livello del tumore era dolce; in un caso di Ballard il soffio era così intenso che Bright, dopo aver esaminato l'ammalato, diagnosticò un aneurisma dell'arteria renale. Langstaff, Bristow hanno osservato dei casi analoghi. Certi cancri del rene possono contenere delle grosse cisti piene di sangue; alla palpazione profonda della sacca si percepisce la fluttuazione. In fine vi ha un caso di Abele, citato da Guillet, di un tumore del rene talmente voluminoso che distese le pareti addominali e si aperse al difuori dopo averle ulcerate e rotte. Il tumore trascinò con sè un'ansa intestinale che si mortificò e diede luogo ad un ano preternaturale.

Diagnosi. — È facile in generale stabilire la diagnosi di cancro del rene. Le eccezioni a questa regola abbastanza numerose riguardano casi troppo disparati, perchè se ne possa fare qui l'enumerazione completa. Noi abbiamo già dato più sopra alcuni esempi di forme insolite, alle quali non si può applicare nessun esame metodico, mancandone i segni patognomonici. Poichè gli epiteliomi del rene dànno luogo solo molto tardi a nodi erratici, non si

potrebbe verosimilmente riferire ad un tumore di questo organo una lesione della pelle o della colonna vertebrale, poichè l'affezione renale non è neppure sospettata.

Quando il tumore è già visibile al fianco, si potrà differenziare dai neoplasmi della parete addominale per questo che gli ultimi restano superficiali e diventano immobili quando i muscoli retti si contraggono; i cancri del rene conservano la proprietà del palleggiamento e restano profondi; del resto i tumori della parete non sono mai separati dal dito che percuote per mezzo di un organo sonoro. I *neoplasmi del fegato* sono spesso sporgenti al disotto delle false coste; quando arrivano ad un certo volume, sollevano e proiettano all'infuori la parete costale, dando luogo ad una deformazione caratteristica, mentre il fegato nel tempo stesso subisce un movimento di altalena, che mette il suo margine anteriore, netto e tagliente, in contatto colla parete anteriore dell'addome. L'ottusità si prolunga spesso molto in alto, sino al cappezzolo della mammella, l'intestino non si interpone fra la parete addominale e il fegato alterato. Al limite del fegato si trova quasi costantemente una zona di sonorità corrispondente al colon trasverso; il tumore nel suo insieme segue i movimenti respiratorî. Neoplasmi e cisti della faccia inferiore del fegato, o appartenenti a fegati deformi possono avvicinarsi all'ombellico senza respingere all'esterno le coste; si possono tuttavia differenziare dai tumori del rene, perchè non obbediscono all'impulso trasmesso dalla mano posteriore nel fenomeno del palleggiamento. Questo segno congiunto con l'esistenza di un varicocele permetterà di distinguere i tumori del rene quando hanno acquistato un certo volume. Se nel medesimo tempo il fegato è ipertrofico, e il rene è sede di un tumore, si potrà colla palpazione bimanuale e col palleggiamento determinare esattamente ciò che appartiene a ciascuno dei due organi (Guillet).

Dalla parte sinistra l'aumento di volume della milza si manifesta con un piano resistente che allarga la base del torace. Il suo margine anteriore acuto e tagliente offre ordinariamente un'incisura assai profonda verso la parte mediana. La ottusità rimonta dalla parte dell'ascella, ed il tumore obbedisce ai movimenti della respirazione. Ma, come si sa, i cancri del rene sinistro rimontano sovente nell'ipocondrio prima di portarsi in basso e mettersi in rapporto colla parete addominale; si comportano insomma per qualche tempo come le ipertrofie spleniche. D'altra parte, se i tumori della milza possono spostarsi, non presentano mai il fenomeno del palleggiamento e non si accompagnano mai col varicocele; si allontanano in addietro dalla colonna vertebrale dove l'ottusità sembra minore (Dickinson). Si osservano soprattutto nella malaria e nella leucocitemia, e perciò converrà praticare l'esame del sangue e dei ganglii.

I neoplasmi del rene si riconoscono in parte, come abbiamo detto, dalla zona della sonorità che la percussione delimita al davanti di essi, soprattutto dal lato sinistro. Tuttavia molti tumori addominali sono nello stesso caso. Così i tumori del mesentere, i tumori retroperitoneali, particolarmente quelli dei ganglii lombari e del pancreas, sono quasi sempre ricoperti dall'intestino. Essi cominciano per solito dalla parte media a livello dell'ombellico (Tillaux). Nel medesimo tempo che continua il loro sviluppo, le anse dell'intestino tenue sono respinte da ciascun lato negli ipocondrii (Augagneur). I tumori del mesenterio si distinguono sempre per la loro estremà mobilità. I neoplasmi del rene non sono nè mediani nè mobili in generale. J. Boeckel ha tuttavia segnalato il fatto di una cisti idatidea del rene che poteva essere trasportata senza sforzo da sinistra a destra. Si deve pensare anche alla possibilità di un rene unico a ferro di cavallo, che occupi la regione mediana.

I *tumori dell'epiploon* hanno la loro origine in una regione paraombellicale; avvicinandosi per questa localizzazione ai tumori del mesentere, se ne separano perchè in generale sono ottusi e non ricoperti dall'intestino.

I tumori delle *capsule surrenali* sono raramente voluminosi; quando raggiungono grandi dimensioni invadono quasi sempre il rene ed è quasi impossibile distinguerli dai cancri di questo organo (Guillet).

L'ottusità del rene si può confondere in alto con quella del fegato. Anche tumori renali possono, sviluppandosi verso le parti inferiori, mettersi in contatto coll'utero, coll'ovaio, tanto che questi organi siano normali o sieno sede di produzioni accidentali (corpi fibrosi, cisti, ecc.). L'esplorazione vaginale e la ricerca del palleggiamento permettono di togliere ogni dubbio e di attribuire a ciascun organo ciò che gli spetta nella deformazione generale dell'addome. Le difficoltà della diagnosi sono maggiori nell'ipotesi inversa, quando un tumore ovarico a punto di partenza mediano viene per uno dei suoi prolungamenti a scegliere domicilio in una delle regioni lombari. A prima vista riesce difficile escludere il sospetto di un cancro del rene, e ciò a più forte ragione se il tumore ovarico è, eccezionalmente, aderente all'intestino e la percussione mette questa particolarità in evidenza. Bisogna ricordarsi, prima di prendere un partito, che i tumori dell'ovaio attirano in alto l'utero e che i grossi tumori del rene lo respingono in basso.

Il palleggiamento, tanto prezioso per istabilire l'esistenza di un tumore maligno del rene, sarebbe stato ritrovato sopra un cancro dell'intestino tenue (Albarran), del colon (Chaput), sopra una cisti dermoide dell'ovaio sinistro munita di un lungo peduncolo e sopra una cisti idatidea soprarenale (Tuffier). Quest'ultimo autore ammette anche il palleggiamento epatico e quello del colon discendente disteso da materie fecali. Ma, come fa notare Guyon, se l'impulso dato dalla mano posteriore è prodotto solamente da due o tre dita nell'area del seno costo-vertebrale, si evita di invadere la parte inferiore dell'ipocondrio e si ha tutta la probabilità di non mobilizzare che il rene e dare per conseguenza grande precisione alla diagnosi quando si constata il fenomeno.

Ogni tumore che offra questi caratteri sarà dunque riferito al rene. Ma ne risulta forse che si sia in presenza di un cancro o di un sarcoma? No certo; poichè non si può sempre affermare che un tumore sia solido, e di più non si ignora che i cancri ed i sarcomi possono fare percepire una falsa fluttuazione. Si sa pure che le cisti del rene congenite o acquisite, le cisti idatidee, le idronefrosi, le pionefrosi si sono potute confondere con tumori solidi (Chevalier). Questo errore è presso a poco inevitabile, se la parete della borsa è molto spessa, o se la parete addominale non può essere depressa, donde l'utilità delle punture esploratrici.

Quando un tumore è accompagnato da *ematurie*, la diagnosi si impone, per così dire; se le ematurie compaiono sole e prematuramente si possono confondere i tumori del rene con molte altre affezioni delle vie urinarie. Questa diagnosi differenziale è già stata fatta in gran parte all'articolo *Ematuria*. Abbiamo indicato quali erano i caratteri delle ematurie traumatiche semplici, infiammatorie, calcolose, spontanee, dovute ai tumori del rene e della vescica. Malgrado le differenze nette che presentano queste ematurie d'origine così diversa, esistono errori inevitabili. Guillet riferisce un caso d'ematuria calcolosa che, invece di apparire in occasione di un trauma e di cessare col riposo, assunse per più di quindici giorni l'andamento di un'ematuria spontanea; tuttavia esisteva un calcolo arrestato alla parte inferiore dell'uretere,

come dimostrò la palpazione addominale combinata coll'esplorazione rettale. Più avanti il medesimo autore riferisce un caso di pielo-nefrite suppurata che era accompagnata da emorragie abbondanti e ripetute al punto che la diagnosi del tumore maligno del rene fu emessa come la più probabile. Al principio della tubercolosi renale, se gli organi genitali sono immuni e non vi sono fenomeni di cistite, il periodo d'incertezza può prolungarsi.

Quanto ai *tumori della vescica* si sa che essi sanguinano abbondantemente, a intervalli di tanto più vicini quanto più sono sviluppati e che, durante il periodo ematurico, appena la vescica è vuotata e lavata, il sangue riappare nella sonda che aveva servito alla lavatura. Molto raramente le ematurie d'origine renale sono tanto abbondanti da dar luogo a questo segno, il quale venne ciò non di meno notato da Albarran. Guillet cita un'osservazione molto curiosa di un cancro del basso fondo della vescica che aveva compresso uno degli ureteri e determinato una idronefrosi; l'ammalato aveva avuto delle ematurie violente le quali, coincidendo con un tumore renale, erano state attribuite a questo.

L'ematuria prodotta dallo strongilo gigante si avvicina talvolta a quella dei neoplasmi. Lo studio attento delle urine farà sovente riconoscere la presenza di questo elminto, sia dai frammenti del parassita, sia dalle sue uova.

Si può con tutta ragione dai caratteri stessi dell'ematuria pensare ad un cancro del rene, senza tuttavia averne la certezza, non fornendo l'esplorazione metodica delle due regioni lombari nessun risultato. Vista l'importanza di una diagnosi precoce, si potrà ricorrere a differenti processi di esame di cui i più raccomandati sono: 1° Il cateterismo degli ureteri praticato secondo il metodo di Pawlik con o senza aspirazione; 2° l'esame cistoscopico fatto coll'apparecchio di Grünfeld a luce esterna, gli endoscopii di Nitze e Leiter a luce interna e il megaloscopio di Boisseau du Rocher. Questi strumenti permettono di constatare *de visu* l'uretere che sanguina e di esplorare le pareti della vescica. Tutti questi apparecchi devono essere in uno stato di pulitezza assoluta, perchè parecchie volte hanno determinato serii accidenti d'infezione.

Per istabilire la varietà del tumore renale si può ricorrere alla puntura esploratrice; tuttavia questo intervento non è legittimato se non quando si sospetta la presenza di una cisti; perchè, davanti ai tumori solidi, l'intestino può aver contratto delle aderenze e venire colpito dal tre quarti. Si consiglia più volentieri l'*incisione esploratrice*, operazione che si può regolare molto meglio e che è sempre esente da pericoli, come lo dimostrano 23 casi di Gross e 42 di Newmann; Simon, Morris, Le Dentu, Chevalier la raccomandano. I dati che fornisce una siffatta incisione sono molto più precisi, e sovente questo metodo costituisce una vera operazione preliminare che conduce senza perdita di tempo alla nefrectomia.

Quando si avrà la certezza di trovarsi in presenza di un tumore solido del rene si potrà qualche volta presagire la natura del tumore dai dati che vengono riferiti dagli ammalati. Il *lipoma* del rene è un'affezione rara che appartiene tutta intiera alla storia delle ureteriti e delle pieliti (Godard, Lacrampe, Lousteau, Hartmann, Hallé); i *fibromi* non sono accompagnati da ematuria, gli *adenomi* semplici e incapsulati non vengono riconosciuti, gli adenomi proliferanti o vegetanti si confondono cogli epiteliomi e col cancro. La diagnosi differenziale dei tumori renali con ematuria si trova limitata nella pratica usuale al sarcoma e all'epitelioma. Dal punto di vista descrittivo questa quistione offre

un certo interesse; dal punto di vista pronostico, è secondaria, poichè le due affezioni sono incurabili. Conviene ricordare che l'epitelioma si osserva soprattutto da 40 a 60 anni, che le ematurie che l'accompagnano sono frequenti e profuse; i dolori sono molto acuti e la cachessia talvolta rapida. La durata è in media da 3 anni a 3 e mezzo, la propagazione è la regola. Il sarcoma dell'adulto è meno frequente che il cancro; esso è molto meno emorragico che l'epitelioma; la sua *durata media* è al contrario più estesa, poichè può raggiungere da 5 a 6 anni incirca. Il sarcoma è il tumore che si osserva per lo più nel fanciullo; è spesso indolente, sanguina poco, ma prende assai presto uno sviluppo considerevole, e la cachessia sopravviene rapidamente.

La diagnosi di tumore maligno del rene deve farsi il più presto che è possibile, perchè l'operazione non è efficace che in queste condizioni. Prima di operare si deve esplorare molto attentamente il rene supposto normale e se si hanno dei dubbi sulla sua integrità, procedere all'incisione esploratrice per la via lombare.

Cura. — È certo che ogni cura medica è impotente. Non si può ottenere che l'attenuazione dei dolori, e fors'anche la diminuzione delle emorragie. Ma, fatta la diagnosi, la sola questione da discutere è quella dell'operazione, la quale è contro-indicata se il tumore è voluminoso, se l'ammalato è molto indebolito, se si ha certezza di una generalizzazione. Essa è il solo rimedio pei tumori di piccola e di media dimensione. Due metodi operatori sono stati preconizzati: la nefrectomia per la via lombare e quella per la via addominale. Senza insistere sui particolari di queste operazioni, che si troveranno descritte nelle tesi di Guillet e di Chevalier, nell'articolo di Tuffier e nei *Trattati speciali*, diremo che, secondo Chevalier, l'estrazione transperitoneale dà per il sarcoma e per il cancro riuniti una mortalità notevolmente minore che la nefrectomia lombare. La maggior parte dei chirurghi francesi, Le Dentu, Lucas-Championnière, Trélat, Péan, Tuffier, Thiriar (di Bruxelles), sono favorevoli all'operazione per la via lombare, salvo nei casi di tumori molto voluminosi. Quasi tutti i chirurghi sono unanimi a sconsigliare l'operazione nei fanciulli e nei vecchi.

CAPITOLO XVII.

DEGENERAZIONE CISTICA DEI RENI

La storia anatomica e clinica di questa malattia venne completata in questi ultimi tempi. Ma è specialmente dal punto di vista patogenico che si sono presentate nuove spiegazioni: alle opinioni, più o meno ingegnose, che attribuiscono nella produzione delle cisti una parte efficace all'obliterazione dei tubi ed alla loro distensione per la ritenzione delle urine, si è sostituita una teoria che accorda una parte più grande all'attività degli epitelii. In questa ipotesi la degenerazione cistica non è più un'affezione accidentale, ma una evoluzione epiteliale particolare.

Per conseguenza l'argomento si trova naturalmente ben delimitato. Si deve lasciare in disparte la descrizione delle cisti renali, rare o isolate, per dedicarsi

unicamente all'esposizione dell'affezione in cui l'organo tutto intiero ha subito la trasformazione cistica. La degenerazione cistica così intesa è tutta di competenza della medicina; vi hanno quindi grandi vantaggi a studiarla isolatamente e distinguerla dalle cisti semplici, dalle cisti ematiche, dalle cisti idatidee la cui diagnosi, pur essendo difficile, deve ciò non di meno essere studiata colla più grande cura. Vi ha un punto che domina lo studio della degenerazione cistica: è che, per consenso dei più arditi operatori, essa non richiede trattamento chirurgico od almeno l'indicazione operatoria deve essere riservata ai casi eccezionali in cui l'affezione è unilaterale. La morte è stata molte volte la conseguenza di una nefrectomia intempestiva. Per contro, le grosse cisti solitarie, certe cisti sanguigne associate sovente a tumori, le cisti idatidee una volta riconosciute possono essere operate con vantaggio. Le cisti semplici e le cisti idatidee non hanno una evoluzione fatale e progressiva; diventano moleste per il loro volume, mentre le idatidi provocano anche l'esplosione di accidenti gravi che possono venire arrestati da un'operazione fatta a tempo opportuno o prevenuti da un intervento precoce.

Tutti questi motivi basati sopra una evoluzione differente ed una terapeutica affatto contraria, permettono di respingere la divisione generale di Koenig sopra i tumori cistici del rene, perchè essa abbraccia affezioni clinicamente distinte.

Le cisti multiple del rene intravviste da Hufeland e da lui chiamate primieramente col nome di *degenerazione cistica*, vennero descritte da Rayer nel medesimo tempo delle cisti semplici sotto la denominazione di *degenerazione incistidata generale* e da Cruveilhier sotto quella di *trasformazione cistica del rene*. Virchow (1855) descrive il rene policistico congenito. Lavori ulteriori stabiliscono la simultaneità dello svolgimento delle cisti multiple nel fegato e nel rene (Michalowicz, Courbis, Juhel-Rénoy, Sabourin). Lo studio patogenico delle produzioni cistiche, appena abbozzato al momento della pubblicazione di questi lavori, comincia a prendere corpo. Le cisti, considerate da quasi tutti gli autori precedenti come dipendenti dalla nefrite interstiziale, sono riguardate da altri come l'espressione di una evoluzione cistica particolare (Laveran, Cornil e Brault, Gombault e Hommey, Lejars).

Anatomia patologica e patogenesi. — I caratteri anatomici della degenerazione cistica del rene sono dei più chiari e spiccati. La degenerazione può essere portata ad un sì alto punto, dice Rayer, che non resta quasi più traccia delle sostanze renali; allora le funzioni urinarie sono quasi sospese o pervertite, e delle lesioni funzionali gravi di altri apparati, specialmente del sistema cerebrospinale, determinano la morte. Nella maggior parte dei casi infatti il rene non è più riconoscibile; esso è completamente trasformato in una serie di borse cistiche l'insieme delle quali dà all'organo l'apparenza grossolana di un voluminoso grappolo d'uva. Questa disposizione si trova riprodotta in quasi tutti i Trattati di anatomia patologica (Cruveilhier, Virchow, Lancereaux, ecc.). Un esame più attento mostra che i grani rappresentati dalle cisti sono di dimensioni ineguali e di colore differente. La trasformazione è estesa ai due reni. Sopra 66 osservazioni, analizzate in una rivista posteriore alla sua tesi, Lejars (1) cita un solo caso di Frerichs in cui il tumore non era bilaterale. I due reni hanno presso a poco il medesimo aspetto; non è raro pertanto trovare diffe-

(1) F. Lejars, Du gros rein polykystique de l'adulte; Thèse, 1888; e Les kystes du rein; *Gaz. des hôp.*, 1889.

renze di peso assai considerevoli, essendosi uno degli organi sviluppato molto più dell'altro, che pure è già voluminoso.

Le cisti sono separate le une dalle altre da semplici trabecole e da tramezzi filamentosi molto tenui, che non frappongono nessun ostacolo al loro sviluppo a livello delle faccie e dei margini. Si è notato che era in corrispondenza della faccia anteriore e delle estremità che le cisti si espandevano più liberamente. In addietro e dalla parte dell'ilo le loro dimensioni sono minori; dalla grossezza di un pisello o d'una piccola nocciuola, esse raggiungono, sulla faccia anteriore, il diametro di un grosso acino d'uva e possono eccezionalmente acquistare un volume più considerevole, riscontrandosi quasi sempre alle estremità (Brodeur). Le grosse cisti sono in generale poco numerose. Jesse ha citato una osservazione in cui il rene non contenendo che dodici cisti era quasi completamente distrutto.

La colorazione del rene policistico è molto curiosa. La maggior parte delle cavità sono trasparenti, riempite d'un liquido chiaro che lascia passare facilmente i raggi luminosi. Vi si possono osservare tutte le tinte; il liquido è sovente citrino, con dei riflessi verde-chiari, spesso anche giallastro o color ambra, qualche volta rosa, rosso, bruno, nero con perdita di ogni trasparenza. Quando predominano le cisti giallo-verdastre, il paragone del tumore policistico con un grappolo d'uva è assai esatto; quando le tinte sono differenti, l'insieme rammenta meglio un grappolo i cui acini sono arrivati a varî gradi di maturità.

Alla sezione, una grande quantità di liquido sfugge dalle cavità aperte del taglio; l'aspetto generale del rene trasformato è quello di un tessuto cavernoso i cui alveoli si toccano; le loro dimensioni sono molto ineguali, il loro contorno subrotondo piuttosto che nettamente circolare, in tutti i casi giammai poliedrico. Alla superficie delle più grandi cisti si nota sovente, che la parete è sollevata da una cisti più piccola, molto distesa, la quale forma a questo livello una sporgenza trasparente. Le cisti si invadono così reciprocamente; quelle a pressione più forte facendo ernia nelle cisti adiacenti. Sopra una sezione del tumore fatta secondo il suo grande asse si giudica chiaramente del poco spessore che presenta la maggior parte dei tramezzi intercistici. Si può rendersi conto egualmente con questo semplice esame, e coll'aiuto della lente, ove occorra, del debole sviluppo che presenta il tessuto congiuntivo, e della proliferazione esuberante di queste cavità epiteliali, talmente stipate le une contro le altre che, come ebbe ad osservare Rayer, non resta più traccia di sostanza renale. Lo stroma fibroso si ritrova intatto o leggermente inspessito a livello dell'ilo; in certi casi inoltre la capsula d'inviluppo è più spessa, la parete delle cisti in questi punti è opaca, biancastra, e priva di trasparenza.

Il contenuto delle cavità è limpido, fluidissimo, piuttosto molto albuminoso. In 112 grammi di liquido si precipitano gr. 39,6 di albumina (Duguet). Vi si trovano sospesi dei sali (cloruri, fosfati) come nella maggior parte dei liquidi organici; vi si riconosce anche dell'urea, raramente dell'acido urico. Però il contenuto delle cisti differisce sensibilmente dall'urina non solo per la presenza abituale dell'albumina in quantità assai grande, ma perchè l'urea vi si riscontra in proporzioni molto variabili. Rilevata da Gallois, considerata come rara da Lecorché e Laveran, viene analizzata nelle cisti da Strubing, che ne trova 6 parti su 100, da Duguet che dà la proporzione di 3,5 per 100; in seguito ne fanno menzione Ebstein, Courbis, Faillant. Talvolta si trova nelle cisti non una sierosità ma una materia giallastra o brunastra, tremolante, gelatiniforme, che ha le principali proprietà del muco (Rayer). Il liquido infatti

è filante, ma la sostanza inclusa nelle sue cavità prende una consistenza ancora più grande; è semisolida e ricorda, benchè sia meno trasparente, l'aspetto
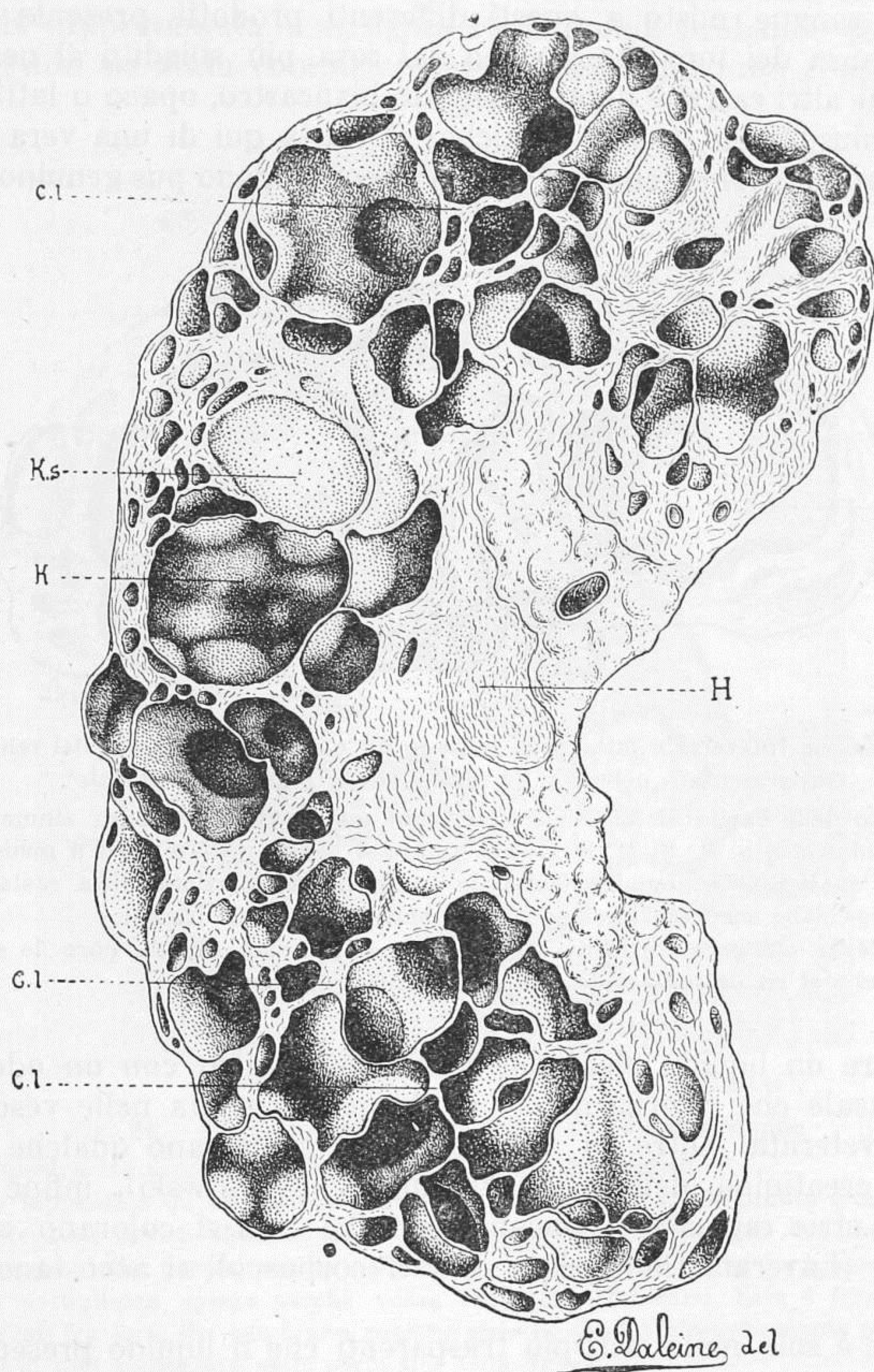
Fig. 22. — Aspetto generale di un rene policistico tagliato secondo il suo grande diametro e parallelamente alle due faccie.

L'organo è trasformato in una moltitudine di sacche indipendenti le une dalle altre. Nella cavità delle cisti più grandi K, si riconosce per trasparenza la sporgenza formata su una delle pareti delle sacche contigue. Questa disposizione si ritrova in parecchi punti della figura; le sporgenze sono rappresentate ora di faccia Ks, ora di profilo. Le cisti sono separate fra loro da setti Cl, Cl, Cl molto sottili e quasi sempre trasparenti.

Essendo stato il pezzo conservato parecchio tempo nel liquido di Müller, poi indurito nell'alcool, le cavità erano tutte piene di ammassi identici a quelli rappresentati in MM, fig. 23. Questi ammassi sono stati tolti per permettere l'esame delle parti profonde delle cisti. L'ilo del rene H è la sola regione dove il tessuto fibroso sia abbastanza abbondante.

del cristallino. Quando si fanno macerare i reni per più mesi in reattivi che induriscono, si trovano le cisti piene di queste masse solide che si enucleano colla massima facilità (fig. 23).

Alle estremità del rene le cisti più voluminose sono talvolta ripiene di una sierosità molto fluida, che porta sospese migliaia di pagliuzze e lamelle micacee a riflesso madreperlaceo, costituite da cristalli di colesterina.

Infine il sangue, misto a questi differenti prodotti, presenta secondo la sua abbondanza dei toni che variano dal rosa più sbiadito al nero. Nell'osservazione di altri casi si è notato l'aspetto biancastro, opaco o lattiginoso, del liquido rinchiuso nelle sacche cistiche; si tratta qui di una vera infiammazione con suppurazione delle cisti, le quali contengono pus genuino, giallastro,
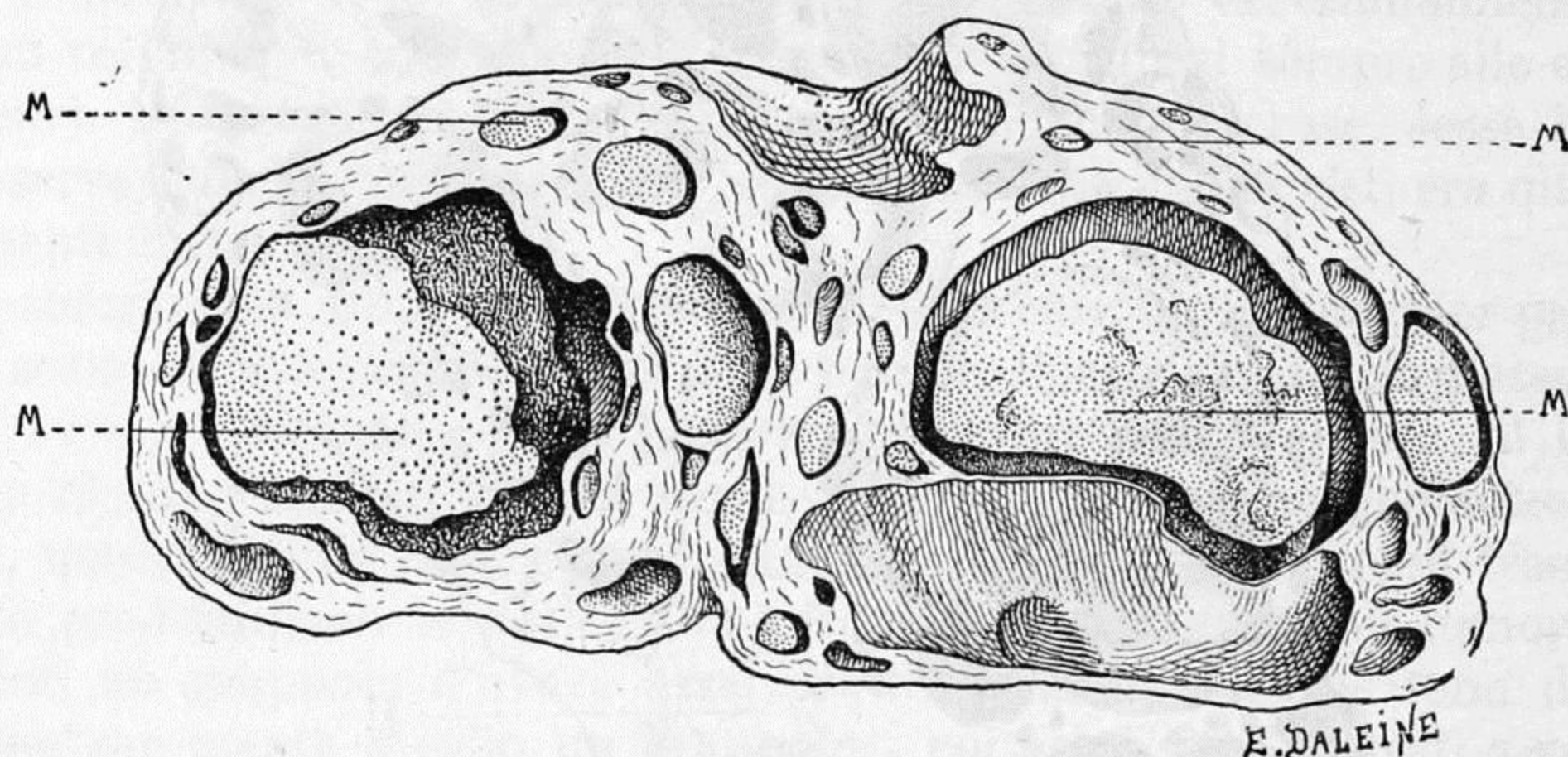
Fig. 23. — Sezione trasversale fatta poco lontano da una delle estremità del rene policistico rappresentato nella fig. 22 (disegnata in grandezza naturale).

Vi si vedono delle cavità di differenti dimensioni contenenti tutte degli ammassi solidificati nei reattivi d'indurimento, M, M, M, M. Questi ammassi hanno press'a poco il medesimo volume delle cisti nelle quali sono contenute, risultando essi dalla coagulazione della sostanza mucosa e filante che sfugge dalle sacche al momento della sezione dei pezzi freschi.

Questa sostanza omogenea è facile a schiacciare e presenta press'a poco le stesse reazioni microchimiche che si riscontrano nelle cisti moltiloculari dell'ovaio.

denso, oppure un liquido siero-purulento emorragico con un odore urinoso ed ammoniacale che ricorda quello dell'urina rattenuta nelle vesciche affette da cistite inveterata. Oltre la colesterina, si incontrano qualche volta delle tavolette di creatinina, delle sfere di leucina (Pawlowski), infine dei piccoli corpuscoli a strie raggiate e concentriche che non si colorano col carmino nè col jodio (Laveran, Chotinsky); questi corpuscoli si accostano alle sfere di leucina.

Insomma, è solo nelle cisti più trasparenti che il liquido presenta un'analogia di composizione coll'urina; ma anche in queste cisti, come in tutte le altre, se ne scosta sensibilmente.

Al microscopio le cavità cistiche di media grandezza sono attraversate da briglie o incompletamente tramezzate da sproni la cui estremità libera nel centro della cisti, ora è assottigliata, ora ottusa. Nel primo caso si ha da fare con un frammento di cisti rotta per la maggior parte; nel secondo caso si tratta d'una vegetazione papilliforme della parete. Le grandi cisti sembrano uniloculari; alcune non presentano in nessun punto del loro contenuto nè briglie nè tramezzi che le possano far supporre risultanti dalla fusione di più cisti contigue. Quando le cisti si sviluppano abbastanza, determinano sulle parti contigue una vera usura; così pure si riscontrano talvolta in un punto della loro circonferenza dei glomeruli sessili. I glomeruli possono anche fare parte d'un sistema cistico molto più piccolo, come lo indica la disposizione seguente:

un glomerulo della dimensione di quello rappresentato alla fig. 13, pag. 207, è ricacciato verso il suo peduncolo. La cavità glomerulare ha conservato la sua apparenza abituale, ma è attraversata da una membrana fluttuante analoga a quella rappresentata in *m*, figura 24. È quindi probabile che il sistema glomerulare non sia stato completamente separato dal tubo contorto che gli
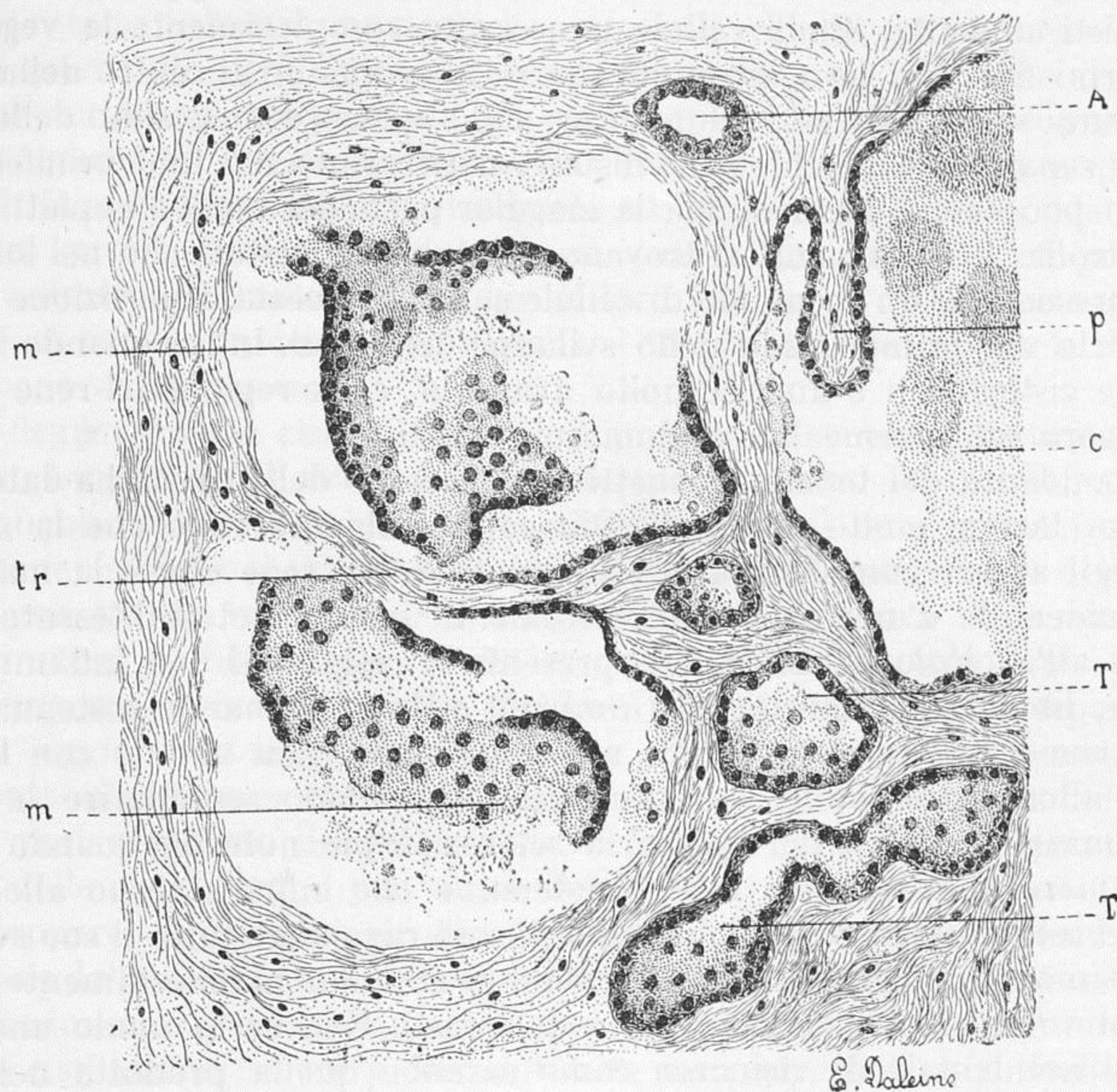
Fig. 24. — Aspetto delle cavità cistiche in via di sviluppo.

La figura mostra tre saccoccie all'incirca delle stesse dimensioni.

Tutte sono tappezzate da un epitelio piatto che si presenta, sia di profilo quando resta aderente alla parete delle cavità cistiche, sia di faccia quando ne è staccato. La membrana epiteliale *m*, *m*, staccata dalla parete, oscilla nella parte interna delle cisti, formando delle pieghe; la sua estrema sottigliezza spiega perchè possa facilmente lacerarsi. Essa è formata di cellule appiattite, aderenti fra loro, che sembrano cubiche viste di profilo e regolarmente poliedriche viste di faccia, come si può constatare nella parte alta della figura.

Le cisti sono separate le une dalle altre da trabecole di tessuto connettivo talvolta sottilissime *tr* che finiscono per rompersi, d'onde la comunicazione delle due cavità fra di loro. In certe saccoccie s'incontrano delle vegetazioni fibro-epiteliali papilliformi *p;* quando esse sono numerose la parete della cisti offre un aspetto frangiato, ma questa disposizione è molto più rara che nelle cisti dell'ovaio.

c rappresenta la sostanza mucosa coagulata; A, un tubo del rene pressochè normale; TT, due tubi nei quali l'epitelio si modifica e presenta già analogie con le cellule delle cisti in evoluzione. È questo certamente il punto di partenza di cisti che possono diventare molto voluminose.

corrisponde, e che almeno la parte adiacente di questo tubo trasformata in cisti sia rimasta in rapporto con esso. Nella loro cavità si vedono fluttuare membrane d'estrema sottigliezza, alla cui superficie si distinguono dei nodi pallidi ed ovoidali al centro di cellule poligonali a protoplasma tanto tenue che si colora appena per mezzo dei reattivi. Questi lembi di protoplasma costituiscono il rivestimento delle cisti più voluminose. Nelle saccoccie di

media dimensione gli epitelii differiscono poco da quelli che abbiamo or ora descritto; essi rimangono tuttavia aderenti alle pareti della cisti, e quanto più la cavità è piccola, tanto più gli epitelii sono facili a distinguersi; non tutti hanno la trasparenza nè la sottigliezza del rivestimento delle saccoccie grosse. Il tipo più comune dell'epitelio delle cavità cistiche ancora poco sviluppate, è una cellula cubica schiacciata che tende ad appiattirsi a misura che la cisti aumenta. Simili cellule tappezzano completamente le vegetazioni papilliformi fino alla loro estremità smussata sporgente al centro della cavità. In vicinanza delle cisti più voluminose, nello spessore medesimo delle trabecole che separano parecchie cisti distese, si ritrovano dei tubi uriniferi il cui diametro può essere normale, ma la maggior parte dei quali è appiattita ed in via di atrofia. In altri punti si trovano dei tubi spezzettati che nei loro tratti integri presentano un accumulo di cellule cubiche; questa disposizione sembra in rapporto col primo grado dello sviluppo della cisti. Infine quando la degenerazione cistica non è ancora molto avanzata, certe regioni del rene contengono ancora tubi permeabili e glomeruli intatti.

L'abbondanza del tessuto connettivo all'intorno delle cavità ha dato luogo ad interpretazioni molto differenti. Più sopra abbiamo visto che la maggior parte degli autori considerava le cisti multiple del rene come la manifestazione accidentale d'una nefrite interstiziale. In questa ipotesi il tessuto fibroso preesiste all'evoluzione cistica e rappresenta il residuo di una infiammazione anteriore. In questi ultimi tempi, Gombault e Hommey hanno sostenuto l'idea inversa, che ha certamente molta verosimiglianza. Essi notano con Laveran che coll'allontanarsi dalle sacche cistiche si vedono scomparire le traccie d'infiammazione, che il più spesso la sclerosi è più notevole quando le cisti sono numerose e tendono a confondersi, e che infine attorno alle grandi cisti e nei setti la formazione del tessuto fibroso raggiunge tutto il suo sviluppo. L'inspessimento della trama organica sembra adunque manifestamente in rapporto col volume e coll'accrescimento delle cisti. È in certo modo una specie di cirrosi accidentale di vicinanza come sarebbe quella prodotta nel fegato da sacche idatidee multiple, poichè qui la cisti semplice agisce da corpo straniero. Questa spiegazione, forse esatta nella sua generalità, non ha nessun valore assoluto perchè si osservano spesso delle cisti di un certo volume senza che il connettivo che le circonda si sia inspessito notevolmente; insomma la sclerosi non è conseguenza necessaria della presenza delle cisti.

Il vero meccanismo della formazione delle cisti attualmente non è ancora del tutto chiarito; intorno a questo punto non si possono fare che supposizioni. Rayer e gli autori che lo seguirono hanno notato il predominio dello sviluppo delle sacche cistiche nella sostanza corticale; l'esame istologico sembra confermare questo modo di vedere. Le cisti sono più rare nella piramide, o almeno non si constata la loro origine in corrispondenza di questa regione. Le sezioni praticate parallelamente alla direzione dei raggi midollari non hanno ancora permesso di stabilire le modificazioni che subiscono i tubi retti prima della loro trasformazione in cisti. Sul loro tragitto non si scorgono diverticoli, nè prolungamenti a dito di guanto strozzati al loro collo, capaci di svolgersi a guisa di una cisti, una volta separati dal tubo principale. Ma siccome d'altra parte, quando la trasformazione cistica dei reni è assai avanzata, le sacche formano altrettante cavità non aventi fra loro comunicazione alcuna, vere cavità chiuse, non pare dubbio che questa separazione non si sia fatta simultaneamente in parecchi punti.

Secondo quanto è permesso constatare ad occhio nudo e coll'aiuto del microscopio, non v'ha nessun punto di contatto tra questa lesione e le alterazioni del rene consecutive alla ritenzione delle urine nei tubi in causa di una semplice ostruzione. Si sa da numerosi studî che la legatura, la compressione e la ostruzione *lente* dell'uretere producono a lungo andare la distruzione dei tubi situati al disopra dell'ostacolo; la retrodilatazione non agisce egualmente su tutti i sistemi tubulari, ma porta i suoi effetti su un certo numero di essi lasciando intatti gli altri. Per tutta la sua lunghezza, dai calici sino al glomerulo, il tubo urinifero leso presenta gli effetti di questo aumento di pressione; all'ultimo grado di questa lesione il bacinetto è disteso, i calici respinti ed ingranditi, la sostanza midollare atrofizzata ed il rene bernoccoluto ridotto allo stato di un guscio membranoso che fa da parete alle sacche così prodotte. Tutte le anfrattuosità comunicano fra di loro e colle vie di escrezione; aperti l'uretere o il bacinetto, dette anfrattuosità si afflosciano e la superficie del rene si increspa e si avvizzisce.

Nella degenerazione cistica ogni sacca può essere vuotata separatamente. La sezione longitudinale attraversa solo un piccolo numero di cisti, tutte le altre rimangono tese. La parte attiva e secernente del rene non è ricacciata alla periferia, sibbene è mascherata dallo sviluppo considerevole delle cisti. L'idea d'una nefrite interstiziale antecedente è sinora priva di fondamento. Essa può senza dubbio spiegare lo spezzettamento dei tubi, non però la distribuzione regolare delle sacche cistiche. Nelle trabecole che separano le cavità, le leggiere traccie d'infiammazione che vi si osservano, possono con molta verosimiglianza essere considerate non come primitive, ma come secondarie. A qual momento del resto della nefrite atrofica avrebbe principio lo sviluppo delle cisti? Non si può ammettere che le cisti si sviluppino tardivamente; l'apparenza del rene atrofizzato s'oppone a questa interpretazione, e la disposizione delle cisti nella nefrite interstiziale è assolutamente diversa. D'altra parte si vedono assai frequentemente reni di volume normale sormontati da due o tre cisti affatto isolate e formanti alla loro superficie o a livello d'una delle loro estremità una sporgenza voluminosa. È questo un esempio evidente di cisti accidentali sviluppantisi indipendentemente da ogni lesione renale. Anche l'apparenza del grosso rene policistico in cui tante sacche presentano la stessa dimensione sia alla superficie sia in profondità, tende a far supporre che lo sviluppo delle cisti si sia compiuto simultaneamente in un gran numero di punti e che lo sviluppo abbia seguìto quasi dappertutto un cammino parallelo.

All'esame microscopico è impossibile seguire completamente su di un dato tubo i progressi della lesione, e perciò non si può dire in qual modo si operi lo spezzettamento dei tubi e come ciascuna porzione così isolata si trasformi in cisti. In favore dell'evoluzione cistica semplice, quale si osserva nella mammella, nel testicolo e nell'ovaio, si trovano tubi contorti il cui epitelio è modificato, membranoso, lamellare, e poco lontano dalle cavità tappezzate dallo stesso epitelio, ripiene di liquido, e che ricacciano alla periferia tutti gli elementi normali del rene. Così l'aspetto del rene è ben presto modificato in modo tale che l'orientazione dei tagli secondo le irradiazioni midollari torna inutile. In parecchi reni in via di trasformazione abbiamo spesso trovato dei segmenti di tubi ripieni di cellule poligonali chiare analoghe a quelle che tappezzano le grandi cavità. Questi punti dinotano senza dubbio il principio delle modificazioni che i tubi subiscono prima che si dispongano in cisti. Brigidi e Severi ci dànno delle figure simili a questa ma più complete, con dilatazioni moniliformi e

c

c

c

t

t

T

E. Daleine del
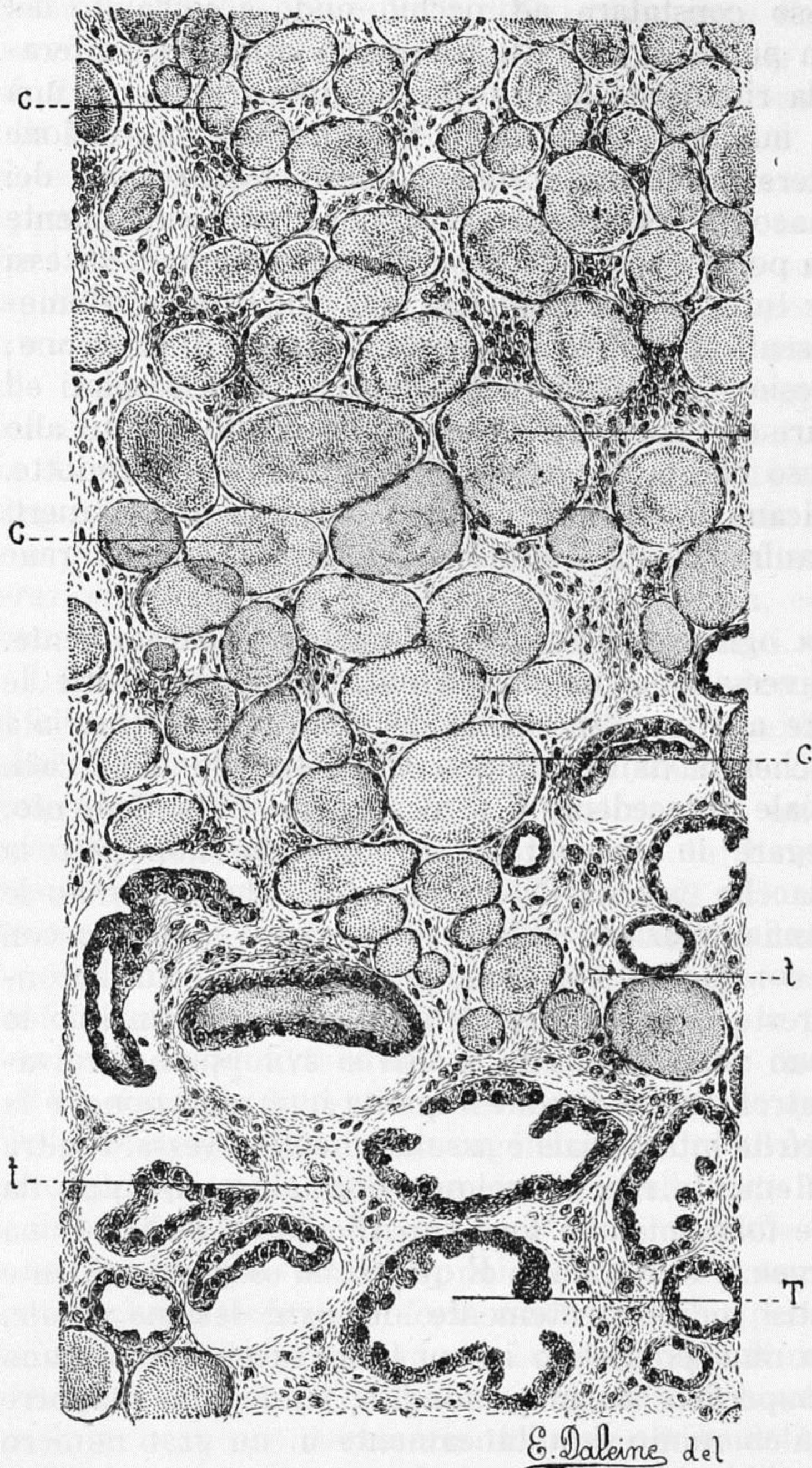
Fig. 25. — Trasformazione dei tubi in certe nefriti atrofiche.

Questa preparazione è stata fatta su di un rene che pesava 45 grammi. L'organo era seminato da piccoli grani di semola trasparenti, di cui i più grossi avevano il volume di una capocchia di spillo ed i più piccoli non erano visibili che alla lente od al microscopio.

Nella figura si vede che la maggior parte dei tubi sono ripieni di una sostanza coagulata *c*, *c*, *c* avente l'apparenza di cilindri. Degli epitelii non si vedono più che i nuclei appiattiti, circondati da un sottilissimo strato di protoplasma; alla parte inferiore della figura si trovano ancora dei tubi contorti di dimensione normale o leggermente dilatati, ma con cellule ancora poco modificate T. Il tessuto connettivo intertubulare è leggermente inspessito *t*, *t*.

Questa lesione non è una vera trasformazione cistica, perchè quasi tutti i tubi sono atrofizzati. Nelle nefriti croniche le cisti solitarie hanno la medesima struttura che quelle della degenerazione cistica. Le cisti isolate sono così distinte dalla degenerazione cistica come gli adenomi accidentali dall'epitelioma; i caratteri istologici sono analoghi, solo lo sviluppo è diverso.

proliferazioni epiteliali abbondanti. Più tardi, quando le sacche hanno acquistato grandi dimensioni, gli epitelii formano un rivestimento regolare molto fragile, che si distacca dalla parete sotto forma di larghe membrane fluttuanti nella cavità (fig. 24).

In riguardo a queste prove dirette che permettono di sostenere l'idea di una evoluzione cistica e di porre in secondo posto l'ipotesi di una retrodilatazione e di una nefrite cronica anteriore, ve ne hanno di un altro ordine che parlano nel medesimo senso. Gombault e Hommey hanno attirato l'attenzione sulla presenza di piccole cisti sviluppatesi sopra la mucosa del bacinetto ed al principio dell' uretere nel corso della trasformazione cistica del rene. Queste cisti molto superficiali e sempre di piccole dimensioni nascono senza dubbio nelle ghiandole che sono state o s s e r v a t e a questo livello da Egli e Hamburger; per questi due autori è in siffatti punti che sono più numerose; mancano totalmente nella parte inferiore dell'uretere. Da queste ricerche si trova confermata la tendenza ad una trasformazione cistica che si generalizza al sistema urinario in tutta la sua estensione. Ma l'osservazione dimostra che lo sviluppo delle cisti si fa anche altrove; il rene non è il solo organo in cui possa avvenire questa modificazione. Lejars ha raccolto

17 osservazioni di degenerazione cistica simultanea del fegato e dei reni. Wilks, Tavignot, Bristowe, Frerichs, Lancereaux pubblicano le prime osservazioni che furono ben presto seguite da quelle molto dimostrative di Chantreuil, Joffroy, Leboucher. La spiegazione patogenica della produzione di queste cisti multiple venne dapprima tentata da Malassez e Michalowicz, Courbis, Lataste-Chambard, e proseguita dalle osservazioni di Juhel-Rénoy, Babinski, Sabourin. Per tutti questi autori la trasformazione cistica è dipendente da una cirrosi anteriore.

Nell'osservazione di Sabourin il fegato pesava dodici libbre. La degenerazione cistica procede più lentamente e si sviluppa più tardivamente nel fegato che nei reni, poichè in molte osservazioni le cisti non sono segnalate che sotto la capsula ed a lato della faccia superiore, mancano nell'interno stesso del fegato; in alcune altre si dice che tutto l'organo ne contiene. Michalowicz, Juhel-Rénoy, Babinski segnalano la dilatazione dei canalicoli biliari e ritengono dovuto ad una retrodilatazione l'aspetto presentato dai tubi. La neoformazione biliare difesa da Malassez, accettata da Juhel-Rénoy, è soprattutto affermata da Sabourin. Nella spiegazione di questo ultimo autore non vi sarebbe cirrosi propriamente detta, ma evoluzione fibro-epiteliale sotto forma di noduli scaglionati sul tragitto delle vie biliari. Alla neoformazione di un reticolo di canalicoli biliari succede una trasformazione alveolare dei condotti che dànno alle sezioni l'aspetto di angiomi cavernosi. Negli angiomi cavernosi biliari certi seni si sviluppano a danno degli altri e le grandi cisti risultano dalla confluenza di piccole cisti isolate. La parete delle grandi cisti è formata per la maggior parte da tessuto connettivo che costituiva lo stroma del nodulo fibro-epiteliale e in seguito dall'angioma biliare.

Considerando le cose più da vicino si riconosce in questa lesione del fegato una evoluzione epiteliale e cistica indipendente da una cirrosi vera; il tessuto connettivo sviluppato intorno alle cisti non pare che ostacoli o impedisca in nessun punto la proliferazione cistica. Alcuni autori hanno segnalato la presenza di cisti in altri organi, nel medesimo tempo che continuava la degenerazione simultanea del fegato e del rene. Caresme trova delle cisti nell'utero, Lancereaux nel corpo tiroide e nelle vescicole seminali, Chotinsky nelle due ovaia. Non vi ha in questi casi semplice coincidenza; negli esempi che diamo, ciò pare probabile.

La degenerazione cistica del rene che si osserva nel neonato e nel feto è una delle affezioni che dimostrano nel miglior modo l'andamento speciale di questa trasformazione così curiosa del rene, poichè vi si ritrovano le stesse cavità e lo stesso epitelio che nella malattia dell'adulto. Non vi dovrebbe essere quistione in questa ultima categoria di casi, come lo supponeva Virchow, di nefrite interstiziale anteriore, che non avrebbe il tempo di svolgersi, ma certamente di una evoluzione epiteliale anormale. Secondo un'altra teoria di Virchow, il rene cistico dell'adulto potrebbe derivare da una trasformazione cistica parziale del feto, il cui sviluppo sarebbe interrotto per un certo numero d'anni. Si è notata infatti la coincidenza di questa lesione con deformità congenite: idrocefalo (Virchow); piedi storti (Having); labbro leporino (Bartholin). Malgrado altre osservazioni di Meckel, Bruckner, Heusinger, ecc., questa teoria non può essere generalizzata.

Di tutte le teorie emesse sul soggetto della patogenesi della degenerazione cistica, si possono adunque eliminare pel momento l'origine congenita, la teoria della ritenzione e quella della nefrite interstiziale anteriore, di già respinta nel 1876 da Laveran. La sola spiegazione plausibile è quella che è stata difesa da Brissaud

per la malattia cistica della mammella in cui " le cisti sono sparse in un parenchima normale mammario ", difesa da Gombault e Hommey, da noi medesimi, e da Lejars che insiste sulla bilateralità della lesione, sull'accollamento, e sull'agglomerazione delle cisti in una massa continua di modo che ad un periodo avanzato, in qualsiasi punto che si faccia la sezione, si trovano cavità chiuse addossate, riempite sovente da una specie di poltiglia ateromatosa che si riscontra nelle produzioni analoghe della mammella. Come nota pure Malassez, il tessuto del rene che attornia la cisti è sovente in uno stato d'integrità assoluta. Il medesimo autore ha segnalato delle striscie epiteliali prolungantisi nelle pareti del bacinetto, ciò che costituirebbe un argomento in favore di una teoria neoplastica. Queste lesioni del bacinetto sono le medesime di quelle constatate da Gombault e Hommey, cioè a dire delle semplici cisti? Conformemente alla terminologia che ha accettata, Malassez propone di avvicinare questi *epiteliomi mucoidi* del rene alla degenerazione cistica dell'ovario e del testicolo.

Ma nel terminare questa esposizione si deve fare un'osservazione. La malattia cistica del rene non presenta questa gravità che per l'importanza dell'organo sopra il quale si produce. Malgrado il suo carattere di tumore epiteliale che la avvicina ai processi neoplastici, la degenerazione cistica del rene non ha nessuna tendenza a generalizzarsi, non affetta adunque mai l'andamento di un epitelioma cistico con tendenza invadente; è una trasformazione locale dell'organo analoga a quella che si può seguire nella ghiandola epatica, nella mammella e nel testicolo.

Sintomi. — La degenerazione cistica del rene è caratterizzata soprattutto da un decorso insidioso e da un periodo latente di una durata che non è possibile determinare. Tutti gli autori che hanno incominciato lo studio di questa malattia hanno insistito su questa assenza prolungata di segni rivelatori, sebbene le lesioni trovate all'autopsia fossero considerevoli. È facile comprendere perchè sia così. La trasformazione cistica, operandosi in un modo insensibile, è compatibile per un lasso di tempo abbastanza lungo con una sanità perfetta. Il lavoro morboso che distrugge il rene domanda, per manifestarsi con delle perturbazioni funzionali apprezzabili, una lunga preparazione; al momento in cui gli ammalati provano i primi sintomi della malattia essa è già molto avanzata, e in pochissimo tempo la morte pone termine ad una affezione che sembra cominciare appena.

Rosenstein, Laveran, Marchand hanno pubblicato delle osservazioni in cui la degenerazione cistica venne constatata in individui morti di malattie intercorrenti (tubercolosi polmonare, pneumonite acuta), senza che il più piccolo indizio avesse messo in allarme la sagacità del medico. Si sa d'altra parte che tutti gli anni si ritrovano sulla via pubblica individui morti improvvisamente, o dopo un periodo comatoso molto breve, e che si trovano affetti da una degenerazione cistica non riconosciuta fino all'ultimo giorno. Una fine tanto triste non costituisce la regola. Nella grande maggioranza dei casi gli ammalati muoiono in seguito a fenomeni convulsivi o comatosi di parecchi giorni di durata. Questa uremia non è spesso preceduta da un sintoma antecedente; la fase terminale può durare da uno a otto giorni. Le osservazioni di Rayer appartengono a questa categoria.

In casi meno numerosi si è arrivati a ricostituire per mezzo d'un interrogatorio ben condotto un complesso di segni che attirano l'attenzione da parte del rene e permettono di stabilire la diagnosi con certezza. È sovente dopo un traumatismo che gli ammalati accusano i primi sintomi della malattia.

Michalowicz cita un caso in cui il *dolore lombare* fu consecutivo ad una caduta; questo dolore disparve e si riprodusse a più riprese; infine, un mese appresso, si manifestò un'ematuria. È dopo una ferita alla gamba (Lanceraux), in seguito ad una gravidanza (Bergmann), ad una bronco-pneumonite (Wipham, Jessé), talvolta per una influenza trascurabile in apparenza, dopo ingestione di bevande ghiacciate (Schachmann), che appaiono i primi dolori, ed il tumore diviene importuno. Tenendo conto della constatazione di questi segni ad un periodo già lontano si è potuto stabilire che il principio rimontava a 9 anni (Walter); a 21 anno (Czerney); a 6 anni (Duplay); ad 8 anni (Archer).

La maggior parte di questi casi concerne non dei reni policistici, ma delle cisti uniloculari. Tuttavia l'osservazione III di Rayer presa da Corvisart e da Leroux segnala l'apparizione dei dolori ai lombi, 9 anni avanti l'entrata dell'infermo all'ospedale alla Charité; questi dolori si riprodussero gli anni successivi. Un'ammalata di Von Bergmann aveva notato lo sviluppo di un tumore che non produsse dolore per dieci anni e che divenne sensibile dopo una gravidanza. Lejars riferisce il caso di una donna che 15 anni prima cominciò a provare dolore e molestia nella regione lombare dalle due parti al momento in cui si metteva a letto. Essa passava allora quasi un'ora per trovare una posizione che le permettesse di riposare. Il dolore lombare è raramente tanto intenso come quello provato dagli ammalati affetti da cancro, è piuttosto una sorta di pressione continua, di costrizione penosa con esasperazioni passeggiere e quasi limitato tra l'ultima costa e la cresta iliaca in avanti, e la regione renale posteriore in addietro ove raggiunge il suo *maximum;* raramente lancinante, può irradiarsi nell'addome verso la fossa iliaca e il testicolo, le membra inferiori, talvolta in alto dal lato del torace. Quando il dolore lombare è doppio, ha un grande valore sotto il punto di vista di una lesione renale bilaterale (Verneuil, Lejars). Le crisi dolorose sono raramente parossistiche, durano da 3 a 8 giorni, obbligano l'ammalato a lasciare ogni lavoro e possono terminare con una ematuria che ricorda il quadro della colica nefritica.

L'*ematuria* si osserva molto incostantemente e non si riproduce che a lunghissimi intervalli, essa si manifesta talvolta fin dai primi periodi della degenerazione cistica. Gairdner osserva un ammalato che a 18 anni è stato preso da minzioni sanguigne; non è che verso i 40 anni che è côlto da accidenti uremici e muore. L'ematuria può essere tardiva, non sopravvenire che due giorni avanti la morte (Wipham). Spesso questo segno manca del tutto. Nella maggior parte delle osservazioni in cui è stata segnalata accompagna o segue gli accessi dolorosi, almeno durante i primi anni dell'affezione (Gairdner, Bond, Strubing, Michalowicz).

I dolori lombari e l'ematuria non hanno per sè stessi nessun valore diagnostico, poichè si ritrovano cogli stessi caratteri nel corso della tubercolosi o dei tumori maligni del rene.

A vero dire i soli dati precisi sono forniti dall'esame fisico. I disturbi funzionali precedentemente indicati sono abbastanza significativi per indurre il medico all'esplorazione metodica delle regioni renali e lombari. Sarà lo stesso se esistono dal lato delle urine delle modificazioni notevoli e nella loro quantità e nella proporzione di urea contenuta, o se, coll'albumina, si presentano dei segni di nefrite cronica. Ma è molto più sovente il corso o l'esame metodico dell'ammalato praticato senza idee preconcette che fanno scoprire l'affezione.

Da una osservazione di Duguet, sopra una donna di 52 anni, dimagrita, che mangiava poco, ma che non si lamentava di un turbamento ben definito,

si trovò, palpando il ventre, da ciascuna parte in corrispondenza degli ipocondrii, un tumore che cominciava sotto le false coste e si estendeva verso la cresta iliaca. Ciascun tumore preso tra le due mani occupava quasi in totalità la regione del fianco. Tutti e due non davano quasi dolori, erano raramente sede di dolori spontanei. La palpazione faceva riconoscere sulle loro faccie anteriori una grande quantità di bernoccoli duri ed elastici che davano a questa faccia una forma irregolarmente arrotondata. Fu solo dopo tre anni che l'ammalata morì con fenomeni di uremia gastro-intestinale e comatosa. In due altre osservazioni di Strübing e di Chotinsky l'aumento di volume dei reni venne constatato dai due lati. Su 62 osservazioni di Lejars, il tumore fu segnalato 18 volte, 5 volte solamente la diagnosi venne fatta in vita.

È quasi sempre in avanti che i tumori si sviluppano e divengono accessibili, i grossi reni policistici si comportano in ciò come gli altri tumori del rene. Il volume dell'organo è talvolta abbastanza considerevole da sollevare l'ipocondrio e dare luogo ad una deformazione apprezzabile alla semplice vista (Bergmann, Rose).

In queste condizioni si può delimitare il tumore sia con una palpazione minuta quando il tumore è abbastanza mobile, sia colla percussione, come raccomanda Strübing in una osservazione molto completa. La percussione fu praticata secondo una serie di linee verticali medio-sternale, mamillare, ascellare anteriore, ascellare media, ascellare posteriore e scapolare, procedendo dalla linea bianca verso la colonna vertebrale. La ottusità epatica si continua al disotto delle coste con una ottusità timpanica che si sente all'ipocondrio ed al fianco destro fino alla cresta iliaca. Questa zona ottusa non oltrepassa in avanti la linea ascellare anteriore prolungata, e si continua in addietro con una ottusità completa fino alla colonna vertebrale. Si osserva lo stesso a sinistra per la continuazione della ottusità splenica con quella del tumore. La percussione dà per tutta la distesa dell'addome un suono timpanico che si continua al livello delle zone laterali con un'ottusità timpanica, poi con una ottusità completa. I cambiamenti di posizione dell'ammalato non hanno sul rumore di percussione come sulla zona di ottusità nessuna influenza.

Insomma la ottusità può essere assoluta al livello della colonna vertebrale, e, come fa notare Lejars, essa è più profonda e più chiara in avanti dove la sonorità dell'intestino crasso viene ad interporsi tra il tumore renale e la parete; *ottusità timpanica*, secondo l'espressione di Strübing.

Alla *palpazione* la massa che si sente è confusa, sia perchè i suoi contorni sono difficilmente percettibili, sia a causa dello spessore o del poco rilassamento delle pareti addominali. Perciò la maggior parte delle osservazioni non contiene che l'indicazione di un tumore osservato per un periodo più o meno lungo, per quattro anni consecutivi (Courbis). Per arrivare ad una diagnosi precisa, bisogna avere la percezione di una massa convessa e fluttuante e distinguere pure alla superficie del rene ipertrofizzato una serie di rilevatezze di consistenza elastica, separate le une dalle altre da solchi apprezzabili. Questa diagnosi venne fatta da Rayer sopra un ammalato dimagrito; Chotinsky, Von Bergmann, Babinski, Duguet ed altri autori hanno constatato le stesse particolarità.

Il risultato della palpazione fu positivo 3 volte dai due lati, 15 volte da un solo lato (7 a sinistra, 6 a destra), di 2 volte non è ricordato il lato. In modo generale, come in tutti i tumori multilobati, la consistenza è piuttosto dura e renitente, raramente si percepisce la fluttuazione. Come nella maggior parte dei casi *uno dei reni si sottrae alle investigazioni* più minute, l'idea di

un tumore è quella che si presenta allo spirito, e la degenerazione cistica non è nemmeno sospettata. La diagnosi s'imporrebbe al contrario se l'esame dimostrasse l'esistenza di due tumori renali simmetricamente disposti e che non hanno dato luogo a nessuna modificazione profonda della nutrizione. Questa constatazione, delle più nette nella osservazione di Duguet, può essere difficile a ottenersi, molto meno tuttavia al giorno d'oggi in cui i metodi di esame si sono sensibilmente perfezionati.

È certo, per esempio, che il palleggiamento renale che non è stato ricercato in nessuna delle osservazioni pubblicate fino ai giorni nostri, dev'essere facilmente percepito poichè i reni policistici contraggono raramente delle aderenze e presentano un'assai grande facilità agli spostamenti. Solo per eccezione la loro mobilità è tale che essi hanno emigrato, sono divenuti superficiali e vengono presi per reni cancerosi (osservazione di Bergmann). Si dovrà pensare alla possibilità di una trasformazione cistica del rene unico a ferro di cavallo, se si trova un tumore mediano, mobile, che si avvicina all'ombellico.

Quando la degenerazione cistica del fegato coesiste insieme con quella del rene, si è potuto riscontrare nella regione epigastrica e nell'ipocondrio destro un tumore a superficie ineguale, bernoccoluto, con nodosità elastiche e fluttuanti. Una puntura fatta in corrispondenza del fegato in uno di questi tumori, diede luogo alla uscita di un liquido citrino senza uncini. Il fegato estremamente ipertrofizzato sporgeva dalle false coste. Fatti simili però sono eccezionali. Bristowe riferisce una osservazione nella quale il dolore era sì vivo all'epigastrio e al lato destro, che si credette alla esistenza di una pleurite. Brigidi e Severi hanno parimenti notata la persistenza di un dolore profondo nella regione epatica. Ma l'itterizia non venne mai osservata; all'incontro l'ascite è menzionata da Courbis. Questi segni incostanti non possono avere valore che se si trovassero associati a quelli che fornisce l'esplorazione renale, poichè s'incontrano cogli stessi caratteri e anche più sviluppati nelle cisti idatidee del fegato. Non vi sarà da fare riserva alcuna che per le osservazioni in cui si potrà dimostrare la presenza di un grande numero di sacche cistiche.

La degenerazione cistica può manifestarsi nei suoi primi periodi colla maggior parte dei segni delle nefriti croniche, senza che tuttavia questi segni abbiano, per la loro epoca d'apparizione o per la loro alternanza, alcun valore diagnostico ben preciso. D'altra parte in queste condizioni la malattia non venne generalmente riconosciuta. Così Juhel-Rénoy indica un edema progressivo che era cominciato due mesi prima dell'entrata della sua ammalata all'ospedale. Minzioni frequenti sono segnalate da Bond, Gairdner, Malmsten, Rayer. Una poliuria d'intensità media con remissioni passeggiere si osserva assai sovente. Le urine possono divenire rare e possono apparire periodi di anuria. Per contro la poliuria persiste anche nei casi in cui non resta che pochissimo parenchima renale, e fin negli ultimi giorni della malattia (Gairdner, Coats).

L'*albuminuria* accompagna talvolta la poliuria, ma è sovente minima come nella nefrite interstiziale. Essa può mancare durante tutta la durata dell'affezione, anche quando la diagnosi è stata nettamente stabilita (Duguet). È adunque un sintoma di poca importanza. In rarissime osservazioni si è notata la diminuzione dell'urea e quella dei cloruri.

L'*edema* si mostra dapprima alla sera; è una infiltrazione perimalleolare che guadagna progressivamente le membra inferiori, l'addome, il tronco e la faccia. L'anasarca può essere sviluppatissimo senza che le urine contengano la più piccola traccia di albumina; è quasi sempre al finire dell'affezione che

si manifesta la trasudazione albuminosa. Si può anche assistere alla apparizione successiva dei principali segni che caratterizzano le nefriti croniche, dalla cefalea con vomiti e disturbi intestinali fino alle fasi terminali della uremia. Vennero osservati i segni secondarî del morbo di Bright, gli accessi di dispnea, l'ipertrofia del cuore ed anche l'emorragia cerebrale. Forse in quest'ultimo caso non si tratta che di una semplice coincidenza; però possono comparire epistassi ed emorragie boccali. La *colorazione bronzina della pelle* è fra i sintomi rari nelle osservazioni di Laveran, Strübing, Bond, Gombault e Hommey.

In un numero abbastanza considerevole di casi la degenerazione cistica del rene si sviluppa insidiosamente, passa del tutto inosservata e termina come abbiamo detto coi sintomi dell'uremia improvvisa, rapida o fulminante. Però la forma abituale dell'uremia è l'*uremia lenta*, la quale si manifesta con delirio, convulsioni semplici o tetaniformi (Jaccoud) e termina nel coma. Su 42 casi nei quali è stato notato l'esito della malattia, si trovano, secondo Lejars, 26 volte fenomeni uremici, 4 volte emorragia cerebrale, 5 volte una cachessia progressiva, 9 volte complicazioni polmonari così ripartite: pneumonite (3); bronchite generalizzata (2); tisi polmonare (4). Juhel-Rénoy fa cenno di una pleurite doppia, Courbis dell'ascite, Jaccoud della pericardite. In una delle osservazioni in cui l'emorragia cerebrale pose fine alla malattia, si trovarono le arterie ateromatose, un vasto spandimento sanguigno nel cervello, ed una ipertrofia notevole del ventricolo sinistro. Questo esito venne osservato in tre ammalati di 48, 40 e 18 anni.

In un'osservazione di Ebstein la causa della morte fu la rottura del cuore. Questi fatti sembrano favorevoli alla teoria che subordina la degenerazione cistica del rene all'ateromasia e alla nefrite interstiziale, ma basta però ricordarsi che si tratta di una semplice coincidenza.

La morte può anche essere la conseguenza di complicazioni sconosciute nella storia delle atrofie progressive del rene: le cisti ne sono il punto di partenza. Queste sacche indipendenti le une dalle altre possono infiammarsi ed anche suppurare. La *suppurazione* limitata a una piccola cisti non basta a produrre accidenti gravi, ma spesso ne sono affette delle grosse cisti ed insorge la febbre, compaiono fenomeni setticemici e l'ammalato rapidamente soccombe. In un caso osservato da Laveran un forte brivido fu tosto seguìto da una elevazione di temperatura che giunse a 41° e che durò sino alla morte. Brividi ripetuti, oscillazioni termiche con febbre intensa, la esacerbazione dei dolori, sono i sintomi che annunziano la comparsa degli accidenti piosettici. Rayer pel primo segnalò questa tendenza delle cisti a suppurare; Grisolle dice che l'infiammazione delle cisti può manifestarsi spontaneamente o in seguito ad una contusione. Questi accidenti si spiegano oggi coll'intervento di una affezione secondaria; indubbiamente un traumatismo favorisce l'irruzione e lo sviluppo di germi presenti, ma inoffensivi al contatto d'un epitelio normale.

Gli ascessi cistici affettano talvolta parecchie sacche e si accompagnano a perinefrite suppurata (Blachez, Lejars). Se i reni sono così modificati, si putrefanno ben presto; quando si tagliano, sviluppano talora un forte odore ammoniacale d'urina decomposta, analogo a quello che presentano le urine purulente delle vecchie cistiti.

Diagnosi. — L'esposizione precedente dimostra che si può fare la diagnosi di degenerazione cistica del rene. Tutte le volte che si trovano riuniti i tre segni di certezza: *dolore lombare*, *ematuria*, *tumore renale*, dice Lejars, non

è possibile alcun dubbio. Ciò s'intende per un tumore liquido e se non vi ha nessuna ragione di pensare ad un cancro del rene. Secondo Leichtenstern, dal momento in cui si constata il tumore bilaterale, se nel tempo stesso esiste tutto un complesso di segni che ricordino la sintomatologia della nefrite interstiziale, la diagnosi può essere affermata. Anzi non v'ha in realtà che un solo segno di certezza, l'esistenza del tumore bilaterale. Non importa che questo tumore sia doloroso, esso potè anche passare inosservato, e non dar luogo ad emissione di sangue. Il caso osservato da Duguet ne forma il più bell'esempio: i reni molto ipertrofizzati erano facilmente palpabili, entrambi sporgevano notevolmente sotto la pelle; la palpazione permetteva di riconoscere alla loro superficie una serie di piccole rilevatezze elastiche e la diagnosi venne stabilita senza esitanza. La bilateralità dei tumori, la loro perfetta simmetria nei due fianchi permise di escludere la presenza di produzioni del fegato e della milza; i dati negativi della esplorazione vaginale dimostrarono non trattarsi di cisti ovariche. I due tumori d'altronde si erano sviluppati manifestamente dall'alto al basso e non avevano mai occupato la porzione mediana dell'addome.

L'attenzione può essere inoltre attirata sul fegato. La puntura di uno dei tumori constatati alla superficie dell'organo può dare sfogo ad una piccola quantità di liquido, la coincidenza di una trasformazione cistica del fegato e dei reni diviene allora probabile. In tutti i casi questa alterazione dev'essere ricercata, poichè sopra 62 osservazioni di Lejars sono stati rilevati 17 casi di degenerazione simultanea dei due organi.

Le osservazioni raccolte fino ad ora dimostrano che il tumore è raramente percepito nello stesso tempo dai due lati. Pur ricordando che questa asserzione riposa su fatti anteriori alle esplorazioni metodiche praticate ai nostri giorni e alla ricerca del palleggiamento renale, bisogna però riconoscere che in principio, se non si osserva aumento nel volume del rene che da un solo lato, le difficoltà si moltiplicano. È soprattutto colle cisti dell'ovaio che può confondersi la diagnosi. Spencer Wells fin dal 1869 dava dei tumori cistici dell'ovaio e del rene i seguenti caratteri differenziali: " I tumori voluminosi dell'ovaio ricacciano in addietro l'intestino, i tumori renali in avanti. I tumori voluminosi del rene destro presentano adunque ordinariamente il colon ascendente sopra il margine interno del tumore; i tumori del rene sinistro sono ordinariamente incrociati dall'alto in basso dal colon discendente. Ora l'intestino interposto tra il tumore e la parete addominale non si manifesta ordinariamente alla percussione; è colla palpazione che si riconosce poichè dà la sensazione di un rigonfiamento spesso e mobile al davanti del tumore ".

Questa opinione di Spencer Wells non è applicabile, come ben si capisce, ad ogni caso, poichè si può abbastanza frequentemente percepire una zona sonora davanti al tumore. Perchè la sonorità sia percepita, sono indispensabili due condizioni, come abbiamo già detto a proposito di un cancro: bisogna che l'intestino non sia allo stato di vacuità, il rene non deve raggiungere un volume troppo considerevole, altrimenti il colon resta allo stato di corda tesa o di nastro appiattito al davanti dell'organo ipertrofizzato.

I tumori dell'ovaio sono raramente bilaterali, o sviluppati allo stesso grado, crescono dal bacino verso le coste false, divengono rapidamente più voluminosi, ed in corrispondenza di essi si percepisce più chiaramente la fluttuazione.

Un tumore dell'ipocondrio decisamente fluttuante che presenti una o più sacche, non potrebbe al giorno d'oggi passare inosservato; esso sarebbe

probabilmente considerato come appartenente al rene, e, sebbene unilaterale, riferito ad una degenerazione cistica dell'organo. Ma sovente la lobulazione manca, il tumore è difficilmente accessibile, la fluttuazione incerta; si può allora confondere il grosso rene policistico colla distensione dell'idronefrosi, colle grandi cisti sierose o idatidee, coi tumori maligni del rene, ed anche colle alterazioni del fegato e della milza, allorquando il tumore sebbene voluminoso pare solido.

La confusione della degenerazione cistica coll'idronefrosi venne fatta da Potinsky, perchè il tumore era unilaterale. Si sa tuttavia che nell'idronefrosi la sporgenza è più liscia, più arrotondata, chiaramente fluttuante; l'anamnesi e l'esame obbiettivo stabiliscono talvolta l'esistenza della renella e di coliche nefritiche precedenti. La pielonefrite suppurata dà luogo ad una deformazione del rene che rammenta, per l'aspetto lobulato dell'organo, la trasformazione policistica. Ma l'esistenza di una cistite, i caratteri delle urine con depositi purulenti, le variazioni di volume del tumore corrispondenti ai periodi della ritenzione del pus e di abbondante urinazione seguìti da miglioramento passeggiero, la momentanea gravezza dello stato generale al momento delle esacerbazioni della malattia, i brividi e la febbre non lascieranno lungo tempo dubbia la diagnosi.

È facile confondere il rene policistico col cancro del medesimo organo? Nel cancro i dolori sono più vivi, le loro irradiazioni più frequenti; le ematurie costituiscono uno dei sintomi più importanti pel loro ripetersi e pel loro particolare modo di manifestarsi; nell'evoluzione della degenerazione cistica questo sintoma è incostante ed accessorio. La superficie del tumore nel cancro è più resistente, le cisti vi sono rare e contengono quasi sempre del sangue. Le produzioni solide del rene hanno minore elasticità, si spostano difficilmente, sono più fisse e contraggono più volentieri delle aderenze. Quando il tumore raggiunge un volume abbastanza considerevole, perchè se ne possa facilmente palpare la parte anteriore, occupa nel medesimo tempo le regioni laterali e la posteriore.

Il cancro dà luogo a un tumore quasi costantemente unilaterale, il cui sviluppo è più rapido che quello del rene policistico. Sintomi che rammentano quelli della nefrite cronica accompagnano assai frequentemente lo sviluppo di quest'ultima affezione, mentre non appartengono mai alla storia dei tumori maligni del rene.

Una diagnosi della massima difficoltà e di un interesse pratico immediato è quella che consiste nel differenziare il grosso rene policistico da una cisti isolata dell'organo. Le cisti uniloculari sono, per così dire, appese ad una delle estremità del rene, formano una sporgenza molto più marcata, e presentano distinta la fluttuazione; l'altro rene è quasi costantemente immune. Il liquido estratto colla puntura contiene in generale dell'urea (Fraenkel).

Le cisti isolate del rene sono talvolta quasi staccate e non sembrano appartenere ad esso; possono allora confondersi con una cisti idatidea della faccia inferiore del rene; solo l'esame del liquido permetterà di fare la diagnosi. Se la cisti del rene è una cisti idatidea, la puntura non ha più nessuna importanza e la confusione avviene ugualmente a sinistra colle cisti idatidee della milza. Si ricorda con ragione che i tumori del fegato e quelli della milza mutano di posizione nei due periodi respiratori, ma pei tumori profondi questo sintoma non è sempre facile ad apprezzarsi, ed i tumori del rene perdono la loro fissità quando sono aderenti al fegato, alla milza o al diaframma. Israël ha notato parecchie volte che i reni ipertrofizzati possono

seguire i movimenti respiratorii; [è questo un fatto comune specialmente a destra (S.)].

Su 27 casi di cisti sierose, 13 volte la cisti occupava il rene destro, 8 volte il rene sinistro, 6 volte uno dei lati non determinato; 8 volte la diagnosi è stata fatta con o senza puntura; in 6 casi si credette all'esistenza d'una cisti dell'ovajo. Le grandi cisti che si sono confuse con tumori ovarici sono talvolta di un volume enorme, sollevano la parete addominale, respingono le coste e l'appendice xifoide, e discendono a una distanza variabile avvicinandosi al piccolo bacino, sorpassando talvolta la linea mediana ed occupando in parte il lato opposto (Duplay, Fraenkel, Boeckel, Rathery).

Nella *cisti idatidea* del rene, il dolore con irradiazioni indica la rottura della sacca nel bacinetto e il passaggio delle idatidi nell'uretere. Esse possono eliminarsi all'esterno man mano che si distaccano, come ha indicato benissimo Rayer in parecchie osservazioni. È eccezionale vedere delle cisti semplici produrre dolori somiglianti a quelli della colica nefritica (osservazione di Péan). Le cisti idatidee sono più frequenti a sinistra; su 21 caso curati, la diagnosi è stata fatta 4 volte; Brodbury avrebbe percepito il fremito idatideo.

La puntura esplorativa permette di riconoscere la natura del liquido contenuto nella cisti, e di fare la diagnosi non solo fra le cisti del rene, delle ovaje, dei legamenti larghi, che contengono paralbumina (Neisser), ma fra le differenti varietà delle cisti del rene, secondo che vi si trovino degli uncini, o detriti sanguigni con colesterina, oppure un liquido semplicemente siero-albuminoso, dell'urea in quantità notevole (idronefrosi), ed infine del pus.

Il rene cistico, spostato o molto mobile, ha potuto essere preso per un rene mobile canceroso (Von Bergmann) o per un cancro dello stomaco (Clarke).

Un rene spostato verso la linea mediana potrebbe essere confuso, sia con un tumore peduncolato dell'utero, sia più facilmente con un tumore del mesenterio. Questi tumori sono quasi costantemente mediani e mobili (Augagneur, Tillaux).

I recenti esempii di degenerazione cistica del rene lasciano sperare che si farà più frequentemente la diagnosi di questa malattia. Ma se la palpazione bimanuale e la ricerca del palleggiamento non dimostrano l'esistenza di una lesione renale doppia, si potrà, giusta gli altri segni rilevati, credersi alla presenza di un tumore maligno del rene. Al contrario nei casi in cui la palpazione è stata incompleta, la constatazione dell'albuminuria, della poliuria, dell'ipertrofia del ventricolo sinistro ed anche degli accidenti uremici, deciderà il medico a far la diagnosi di nefrite interstiziale. Ma, per ragioni ampiamente esposte più sopra, l'affezione è spesso latente, e gli accidenti mortali si succedono con una violenza che nessuna cura può dominare.

D'altronde dal punto di vista pratico non v'ha un grande interesse a fare la diagnosi di degenerazione cistica, perchè tale affezione non è operabile, ed ogni volta che si è tentato un intervento, la morte ne è stata la conseguenza quasi immediata.

La malattia si svolge come la nefrite interstiziale, e come le atrofie renali di qualunque natura; la prognosi e l'esito finale in capo ad un periodo di tempo variabili sono pure gli stessi. Nell'adulto il decorso pare assai lento, la prognosi meno infausta che nel bambino.

Del grosso rene policistico congenito. — Niente ci autorizza a descrivere come una malattia particolare il rene policistico congenito. I punti di contatto

di quest'alterazione colla degenerazione cistica dell'adulto sono numerosi; essa però se ne distingue per alcuni tratti, che permettono di darne la descrizione, come di una varietà, in un capitolo speciale.

Come nell'adulto, la trasformazione cistica dei reni si osserva quasi sempre da ambo i lati. A questa regola conviene opporre alcune eccezioni, come il caso riferito da Carbonel, in cui la degenerazione era unilaterale. In bambini di tenerissima età, di due, di tre anni, si sono osservati reni policistici da un sol lato; gli autori, che riferiscono queste eccezioni, emettono l'ipotesi di una malattia d'origine congenita che si sarebbe svolta silenziosamente durante i primi anni dell'infanzia (Talamon, Withier, ecc.).

Il *peso* dei reni dei bambini, paragonato a quello dei reni policistici dell'adulto, è relativamente più elevato, poichè sono state riferite le cifre di 1000 gr. (Siebold), di 1200 gr. ed anche più. Il peso è spesso minore e non giunge sempre a 400 grammi. Le cisti non sono ugualmente ripartite nella sostanza del rene. Si è notato che molte, fra le più voluminose, occupavano il posto d'una piramide. Queste sono quasi completamente scomparse; se ne possono ritrovare indizi nelle parti del rene meno alterate, tutte le altre essendo state sostituite dalla neoformazione.

Le cisti congenite rassomigliano molto per la loro struttura alle cisti dell'adulto; esse offrono una parete fibrosa più o meno spessa, ed un epitelio di rivestimento. L'epitelio è raramente formato da cellule cubiche o cilindriche appiattite, quasi sempre si distacca a lembi di estrema sottigliezza. Le cellule che compongono queste membrane formano un rivestimento di un'estrema regolarità, sono trasparenti e molto appiattite (Suchard, Nieberding, Brault). Quasi sempre si trovano dei glomeruli ancora riconoscibili e dei canalicoli uriniferi con dilatazioni sacciformi sul loro tragitto ed ampollari alla loro estremità (Lejars). Il liquido contenuto nelle cisti è limpido e chiaro, talvolta leggermente mucoso, colorato in rosso o in bruno dal sangue. Esso contiene urea, acido urico (Ranvier), acido ippurico (Lannelongue). Witthaus ha fatto notare la presenza di cellule di Drysdale analoghe a quelle che si trovano nelle cisti dell'ovajo.

Riandando la serie dei casi che hanno rapporto con questa degenerazione, si nota che le vie urinarie inferiori sono quasi sempre libere; non è dunque a tener conto di certi casi, nei quali si è notata l'atresia o l'obliterazione dell'uretere e persino l'atrofia della vescica. Queste lesioni, come osserva Lejars, appartengono alla storia dell'idronefrosi congenita, le cui conseguenze sono senza dubbio molto paragonabili a quelle del rene policistico, dal punto di vista tanto della sopravvivenza quanto della difficoltà del parto, ma la cui patogenesi e il modo di sviluppo sono affatto distinti.

Le alterazioni che accompagnano la trasformazione cistica del rene sono dello stesso ordine o si riferiscono a deformazioni congenite. Così, in un caso osservato da Witzel, esisteva nello stesso tempo una degenerazione cistica del fegato. Tra le deformità si può citare la idrocefalia (Lévy), il piede storto (Having, Virchow), il labbro leporino (Bartholin), l'assenza dell'estremità inferiore destra e della metà destra delle parti genitali (Heusinger).

Un fatto almeno altrettanto importante è l'*esistenza del grosso rene policistico in parecchi bambini della stessa madre.* Una donna osservata da Virchow partorì quattro bambini affetti da questa malattia; tre ne ebbe un'altra; Brückner potè assistere una donna in sette parti, due dei quali furono particolarmente difficili: in questi due vi era degenerazione cistica. Nei due gemelli osservati da Carbonel il rene destro era cistico.

Qui, come nell'adulto, si invocano due teorie per ispiegare la formazione delle cisti: 1° Le cisti sono dovute alla ritenzione dell' urina secreta; 2° Le cisti sono nuove produzioni in rapporto con una speciale attività degli epitelii. È del resto sotto questa forma che la questione era stata posta nel 1865 da Ranvier a proposito del caso osservato da Suchard.

La supposta obliterazione dei tubi non sembra vera. Però alcuni autori, fra cui Koester e Klebs, appoggiandosi sulla teoria di Henle, ammettono che nello sviluppo del rene manchi la fusione fra i sistemi tubulari superiori ed inferiori; i tubi superiori terminando a fondo cieco, ne risulterebbe una ritenzione dei prodotti e una dilatazione cistica. Abbiamo già indicato in qual modo questa spiegazione era fallace. Kupfer sostiene una tesi dello stesso genere: per lui il rene e l'uretere hanno uno sviluppo parallelo; la loro coalescenza verrebbe a mancare. Ma le prove di quest'asserzione non sono mai state fornite. Virchow, per parte sua, accetta l'idea d'una nefrite fetale, la cui terminazione determinerebbe un'atresia papillare. Mancano molti elementi per difendere una tale ipotesi, poichè, secondo l'osservazione di Philippson, non esistono in nessun luogo, nè nella sostanza corticale, nè al livello dei calici del bacinetto o degli ureteri, delle traccie d' infiammazione capace di comprimere le papille e di spiegare la produzione delle cisti per ritenzione. Gli effetti della retrodilatazione sono d'altra parte, come è stato detto, molto differenti dalle lesioni constatate nello sviluppo dei reni policistici.

D'altra parte, a proposito della coesistenza del rene cistico in parecchi figli di una stessa madre, Virchow suppone che l'affezione deve avere la sua origine in una disposizione particolare dell'organismo materno. Questa nuova interpretazione si confonde, per così dire, colla teoria dell'evoluzione cistica ammessa dalla maggior parte degli autori in questi ultimi tempi. V'ha appena bisogno di segnalare l'opinione di Nieberding che fa dipendere questa malattia dall'obliterazione del canale arterioso.

Lo studio del rene policistico congenito impone un'osservazione di una reale importanza. Si sa che il peso delle cisti renali osservate in parecchie circostanze può raggiungere ed oltrepassare un chilogrammo. Per edificare una tale massa, furono sufficienti pochi mesi. Non si è autorizzati a concluderne che il decorso della degenerazione cistica è ugualmente rapidissimo? Non sembra che sia così, poichè in un certo numero di osservazioni venne constatata una ipertrofia notevole del rene parecchi anni prima dell'esito fatale. Questa differenza di evoluzione tra i tumori dell'adulto e quelli del fanciullo si ritrova a proposito del sarcoma che si svolge molto più presto nella prima età.

Una simile trasformazione non sembrerebbe contrastare in modo manifesto lo sviluppo del feto; il parto si fa quasi sempre *a termine*, ma in condizioni cattive. Se non si è obbligati, come nelle osservazioni di Levy e di Nieberding, a ricorrere ad operazioni radicali, il parto col forcipe o il rivolgimento sono inevitabili. La morte del feto appena dopo l'estrazione parrebbe dipendere molto più dalla brutalità delle manovre impiegate per estrarlo che dalla lesione in sè medesima. " Il parto può essere reso laborioso e reclamare la puntura, la perforazione del ventre, l'estrazione dei tumori " (1). La puntura, sufficiente quando si tratta di una ascite, della ritenzione d'urina consecutiva

---

(1) Bouchacourt, *Arch. gén. de Méd.*, 1843; *Gaz. méd.*, 1845; *Gaz. des hôp.*, 1853.

ad una idronefrosi, di cisti semplice, resta senza risultato quando si fa su di un rene policistico.

Non si può fare la diagnosi di questa affezione; quando un parto diviene difficile al momento in cui l'addome si impegna, la degenerazione cistica può essere sospettata allo stesso modo che tutti i tumori solidi o liquidi capaci di provocare la distocia. Al contrario, la deformazione del ventre nel feto dopo il parto è tipica. Ecco la descrizione che dà Lejars di un fatto che egli ha osservato: " L'addome enorme era sollevato da due rilievi arrotondati e verticali che si designavano sotto la parete; i due reni presso a poco degenerati lo riempivano per intiero. Erano due grappoli finamente bitorzoluti alla loro superficie e tinti in giallo, in bruno, in rosso, secondo le cisti; l'uretere di ciascuna parte, la vescica ed il resto delle vie urinarie erano normali ".

Si conoscono al giorno d'oggi 36 casi di degenerazione cistica congenita. Sarebbe facile aumentare questo numero; 20 casi vennero raccolti da Nieberding (1887); 16 altri da Lejars (1) (1889). La prima osservazione è dovuta ad Oslander (1821), ma i lavori più importanti sono quelli di Bouchacourt e di Virchow.

Il *trattamento chirurgico* non si applica che alle grandi cisti semplici, alle cisti idatidee ed alle cisti ematiche. In linea generale il grosso rene policistico non deve essere operato, perchè, anche quando non lo dimostri l'esame fisico, la lesione è doppia. In una operazione fatta da Volkmann l'uremia apparve al tredicesimo giorno, uccidendo l'ammalato. Per questo motivo Boeckel, Wagner, Brodeur, Lejars respingono la nefrectomia; se d'altra parte si avesse ogni ragione per credere ad una trasformazione cistica da un solo lato, converrà differire l'operazione, perchè si ha tutto a perdere se l'altro rene è attaccato, e non si ha niente a guadagnare poichè l'affezione è per sè stessa benigna e non si generalizza.

CAPITOLO XVIII.

RENE MOBILE

L'affezione descritta sotto il nome di *rene mobile*, *ectopia renale*, *rene fluttuante* [*rene vagante*, o *rene migrante*], è il risultato di una mobilità accidentale sovente isolata, talvolta anche associata ad uno stato particolare di rilasciamento e floscezza delle pareti addominali e dei mezzi di fissazione dei principali visceri. In questa seconda categoria di casi il rene mobile non presenta che una delle manifestazioni più visibili di tale disposizione allo spostamento degli organi. Per questa definizione il rene mobile non può essere confuso coi vizi di situazione dei reni dipendenti da una anomalia nell'origine delle arterie renali; questa anomalia di sviluppo spiega come i reni possano occupare le differenti regioni dell'ipocondrio e prolungarsi nel bacino. In tali condizioni, d'altra parte, essi non sono mai spostati.

(1) Lejars, Les kystes du rein; *Gaz. des hôp.*, 1889.

Dopo Rayer, Riolan (1) è il solo che abbia chiaramente indicata la mobilità accidentale dei reni. " Benchè i reni sembrino fortemente applicati ai lombi possono tuttavia abbandonare il loro posto, essere spostati e cadere in avanti; talvolta anzi cadono fino al basso ventre, la qual cosa non può avvenire senza pericolo della vita; il che è vero e non conviene dubitarne in nessun modo. La causa non consiste solo nel fatto che il grasso che li avvolge si fonde, ma anche perchè, diventati troppo grandi e pesanti, sia per un tumore che ivi siasi generato, sia per un calcolo contenuto nel loro bacinetto, vengono portati in basso dal loro peso, i loro mezzi d'attacco non essendo abbastanza forti per ritenerli a loro posto, donde avviene che, dopo aver soggiornato per qualche tempo nel luogo in cui sono caduti, suppurano e si riempiono di ascessi ".

Rayer ha dimostrato che abbassandosi, portandosi in avanti, indietro, o in alto, i reni potevano dar luogo a varî accidenti, specialmente a dolori nell'addome e nel membro corrispondente; dolori che furono presi, egli dice, per coliche nervose, per fenomeni d'ipocondria e talvolta anche per nevralgie lombari, sciatiche. Dopo questa epoca i lavori si sono moltiplicati.

Eziologia e Patogenesi. — È interessante stabilire al principio di questo capitolo l'importanza delle cause predisponenti allo sviluppo della malattia. L'ectopia renale si osserva molto più frequentemente *nella donna* che nell'uomo. Questo fatto, constatato da Rosenstein, Ebstein, Lancereaux, Fritz, è stato confermato in questi ultimi anni dalle statistiche più estese di Landau, Lindner e Küttner. Quella di Landau si riferisce a 314 casi, di cui 273 casi nella donna e 41 nell'uomo. Sopra 667 osservazioni, Küttner riscontra questo spostamento in 584 donne e 83 uomini. Addizionando le cifre ottenute da Ebstein, Fritz, Lancereaux, Landau e Küttner, Bruhl (2) riscontrò 1176 casi comprendenti 1028 donne e solo 148 uomini, ossia una proporzione nella donna superiore all'87 per 100. Lindner pretende, appoggiandosi sopra la sua esperienza personale e su quella di Küttner, che sia una delle affezioni più comuni nelle donne, e che si osserverebbe una volta su cinque o sei donne prese a caso.

Davanti a questi risultati si deve porre immediatamente la questione di sapere per qual ragione la donna presenta questa disposizione all'ectopia renale. Già da lungo tempo si invocava *l'influenza della gravidanza* e di gravidanze ripetute, considerando che il rilasciamento delle pareti addominali favoriva il scivolamento o la discesa dei reni. Questa opinione deve essere abbandonata, dopo che si è stabilito che questa malattia si osserva molto sovente nelle nullipare ed a quando a quando negli uomini. Lindner trova 24 nullipare contro 10 primipare e 30 multipare; Küttner 40 nullipare contro 10 primipare e 44 multipare. Tali cifre risolvono la questione; è altrove che bisogna ricercare le condizioni che provocano la comparsa del rene mobile. È quasi superfluo dire che se lo spostamento del rene è molto raro nella giovane età, lo si è tuttavia osservato, ma che è durante il periodo attivo della esistenza, da diciott'anni a quaranta, che vennero riconosciuti i fatti più numerosi.

Un punto molto più curioso della storia del rene mobile è che esso si riscontra con una frequenza molto maggiore *dal lato destro* che dal sinistro.

---

(1) Riolan (Jean), Manuel anatomique et pathologique, in-12. Lyon 1862, p. 228.

(2) I. Bruhl, Le rein mobile; *Gaz. des hôp.*, 1892.

Compulsando le cifre d'Ebstein e di Lancereaux, citate da Guiard (1); quelle di Hare, Landau, Küttner, citate da Bruhl, si arriva ad un totale di 819 casi di spostamento a destra contro 117 a sinistra, senza contare, ben inteso, i casi di nefroptosi doppia con predominio della caduta del rene destro. È questo, senza dubbio, uno degli elementi del problema di cui non si deve trascurare il valore.

Alcuni autori hanno creduto che il *volume* e il *peso* del rene destro fossero superiori al volume e al peso del rene sinistro, ciò che Rayer e Sappey dimostrarono falso. Guéneau de Mussy attribuiva una certa importanza alla direzione più frequente dell'utero, a destra durante la gravidanza, e agli spostamenti del peritoneo più marcati da questa parte. Le statistiche precedenti riducono al nulla questa spiegazione; lo stato di gravidanza può senza dubbio avere l'importanza di causa occasionale, ma non di causa determinante. Landau sostiene da parte sua che i mezzi di fissazione del rene sinistro sono più solidi di quelli del destro; egli dimostra che il rene sinistro è molto più indipendente che il destro, per rispetto al colon corrispondente, che esso rene sinistro è meglio mantenuto dai suoi legamenti, dai suoi vasi, dalla vena surrenale sinistra e dalle sue connessioni colla testa del pancreas.

Tutte queste ragioni non paiono molto valevoli. A quel che sembra, si deve prestare più attenzione al rapporto che il *rene destro ha colla faccia inferiore del fegato*, sulla quale esso determina un'impronta allo stato normale. Cruveilhier fu uno dei primi difensori di questa teoria: " Io ho incontrato molte volte, egli dice, nelle donne che usano dei busti molto stretti, il rene destro ora nella fossa iliaca dello stesso lato, ora al davanti della sinfisi sacro-iliaca, talvolta anche al davanti della colonna vertebrale, in corrispondenza del margine aderente al mesenterio, nello spessore del quale esso era posto. Il rene, così spostato accidentalmente, godeva di una certa mobilità. Questo spostamento del rene avviene quando, per la pressione esercitata dal busto sul fegato, il rene destro è cacciato dalla specie di loggia che occupava alla faccia inferiore di questo organo, presso a poco come *una nocciola* tra le dita che la schiacciano. Se il rene sinistro non è così sovente spostato come il destro, è perchè l'ipocondrio sinistro, occupato dalla milza e dalla grossa tuberosità dello stomaco, sopporta più impunemente la pressione del busto che l'ipocondrio destro ".

Questa opinione venne accettata da Fritz per ispiegare, non tutti i casi di spostamento del rene, ma un gran numero di essi. Egli aggiunge che durante il sonno, non sopportando più i fianchi la pressione alla quale erano stati sottomessi allo stato di veglia, il rene spostato tende a riprendere la sua situazione normale, almeno nei primi tempi. Quindi movimenti alternanti quotidiani di andata e ritorno eminentemente favorevoli alla mobilizzazione dell'organo spostato.

Bartels, Muller-Warneck, Labadie-Lagrave hanno discusso la teoria di Cruveilhier, senza diminuirne la portata. Essi fanno notare che l'affezione si osserva più frequentemente nelle donne del popolo che fanno poco uso del busto, ma che si servono di legacci i quali esercitano una costrizione spesso troppo forte alla base del torace. Si può talvolta trovare all'autopsia, in corrispondenza della faccia anteriore del fegato, un solco che ne è la traccia innegabile. L'azione di questi legacci è tanto più dannosa, in quanto hanno da sopportare il peso di vesti molto pesanti; la costrizione, producendosi a due centimetri,

(1) F. Guiard, Du rein mobile, 1883.

al massimo, sotto l'ombellico, non potrebbe raggiungere il rene sinistro più elevato del destro. Peter attribuisce una influenza analoga all'uso del cinturino nei soldati.

La spiegazione di Bartels pare a noi, come a Guiard, passibile di certe obbiezioni. Sembra difficile limitare l'azione di una cintura alla linea fittizia che passa a due centimetri al disotto dell'ombellico; i legacci sono, secondo i casi, attaccati più o meno in alto; le vesti che essi sopportano non agiscono direttamente sopra il rene situato profondamente, ma prima sul fegato che deformano e di cui abbassano il segmento inferiore. Il rene subisce il contraccolpo di questo abbassamento del fegato. Cruveilhier e molti altri autori dopo di lui hanno constatato sopra il cadavere le deformazioni considerevoli che presenta il fegato in queste condizioni; sembra fuor di dubbio che lo spostamento del fegato sia uno dei fattori più importanti dello spostamento del rene ed, alla fine, della sua ectopia permanente. Come nota Fritz, salvo nei casi di un traumatismo violentissimo, il rene non diventa mobile in un giorno solo, ma a poco a poco.

La grandissima frequenza dell'ectopia renale nella donna, principalmente dal lato destro, potrà così spiegarsi per delle abitudini particolari e per la pressione che determina sul rene corrispondente un organo così pesante come il fegato.

D'altra parte bisogna ritenere che il rene non è un organo difficile a spostare; i suoi mezzi di contenzione sono poco numerosi e poco stretti; molteplici circostanze sulle quali bisogna insistere contribuiscono ad assicurare il suo spostamento. Un *traumatismo violento* basta a trionfare dell'invoglio cellulo-grassoso del rene: le cadute in piedi dall'alto, in modo che il calcagno sopporti tutto il peso del corpo, i colpi portati direttamente sulla regione lombare determinano una vera *lussazione* del rene, la quale può essere uni- o bilaterale. Questi traumatismi sono quasi sempre accompagnati da sintomi dolorosissimi. Egualmente si comprende come in soggetti dimagrati, quando l'involucro cellulo-adiposo è stato in parte riassorbito, si possa avere lo stesso risultato per condizioni meccaniche di minore importanza. Per conseguenza, colpi di tosse violenti o incessanti (Rosenstein, Defontaine), vomiti ripetuti, sforzi di defecazione, in generale ogni sforzo che si produca all'intento di sollevare un peso (Becquet), o di compiere una funzione fisiologica o morbosa, potranno provocare la ptosi renale e l'uscita del rene attraverso alla capsula. Esempi di questa forma sono frequenti: gli ammalati precisano essi stessi il momento in cui avviene questo spostamento.

In un'altra serie di casi e per un meccanismo differente si vede prodursi l'abbassamento del rene, e persistere la sua ectopia. L'organo è o semplicemente ipertrofizzato e aumentato di peso, o invaso da un tumore. I cancri, i sarcomi, le cisti, le dilatazioni idronefrotiche, la presenza di un calcolo nel bacinetto, la pielo-nefrite suppurata con ascessi multipli, possono, per cause diverse, attirare il rene in basso e distenderne la capsula; ma non bisogna esagerare la frequenza dello spostamento renale in simili condizioni. Il rene si ipertrofizza molto più che non si abbassi, e spesso lo si riconosce facilmente attraverso la parete addominale; pur conservando il suo contatto all'indietro, esso non gode, insomma, d'una grande mobilità, salvo quel movimento speciale comunicatogli dalla mano posteriore quando si vuole cercare il palleggiamento.

Non si può nemmeno accordare un'influenza manifesta ai soli aumenti di volume del fegato (Rayer, Fritz, Lancereaux); l'osservazione dimostra in

ogni caso che lo spostamento del rene raramente coincide coi tumori di questo organo. L'aumento di volume del fegato infatti non si compie in basso ed all'indietro; l'organo sale sotto le false coste, le rovescia all'infuori, solleva il diaframma, respinge la parete addominale e discende poco a poco in avanti. Esso non è proiettato verso le parti profonde, come nei casi di costrizione di cui abbiamo antecedentemente parlato; si sa infatti che le cinture e i busti troppo stretti limitano l'escursione del fegato nell'atto della respirazione e lo obbligano a trovare indietro ed in basso, cioè dalla parte del rene, lo spazio che gli è indispensabile per muoversi; di più non si ha uno spostamento progressivo, ma una alternativa di spostamenti e di ritorni in posto, durante il sonno.

È possibile che tumori della milza, del pancreas, delle capsule surrenali, deviazioni della colonna vertebrale agiscano sul rene per abbassarlo. Sono queste delle condizioni che, come nei casi precedenti, si osservano eccezionalmente nella produzione del rene mobile.

Fra le cause che possono favorire la caduta del rene, Becquet poneva in prima linea il movimento congestizio di cui questo organo si fa sede ad ogni periodo menstruale. Questo autore, le cui idee furono dipoi condivise da Trousseau e Lancereaux, ammetteva che al momento in cui si compie il flusso catameniale, i reni si associano a questa congestione degli organi genitali e si tumefanno. Così tumefatto e reso più pesante, il rene, particolarmente il destro, sforza i deboli ostacoli che lo trattengono, e tende ad uscire dal suo posto. " Ben presto la congestione si dissipa e l'organo ritorna alla sua posizione primitiva; una nuova congestione lo spinge più innanzi, un'altra più ancora; il rene, divenuto più pesante ogni volta in conseguenza d'una risoluzione tanto più incompleta quanto più è disceso in una posizione più declive, si mantiene più lontano dal suo punto di partenza. Così avviene che lentamente, ma non senza sofferenze, il rene appare libero e fluttuante nell'addome ".

L'*influenza del periodo menstruale* sul ritorno o sull'esagerazione dei dolori non sembra più dubbia; si può ammettere in queste condizioni una congestione renale simpatica o riflessa, e la tendenza del rene a cadere più in basso: si tratta adunque certamente d'una causa coadiuvante, e non produttrice. Non è necessario, per comprendere l'abbassamento del rene, di supporre che esistano antiche aderenze fra il rene e i legamenti larghi (Labadie-Lagrave), o lesioni materiali degli organi genitali, ovaje, legamenti larghi, utero (Lancereaux).

Tutte le condizioni qui sopra enumerate sono senza dubbio valevoli a darci un'idea soddisfacente del meccanismo che presiede alla comparsa del rene mobile; ma i casi osservati sono talvolta più complessi e meritano forse una interpretazione differente. Rayer aveva già fatto notare la coincidenza dello spostamento dell'intestino e dell'utero, senza però annettervi la minima importanza, mentre certi autori vi scorgevano una relazione di causa ad effetto, la mobilità del rene essendo secondaria. L'attenzione venne di nuovo attirata sullo sviluppo successivo di ptosi multiple dopo i lavori di Glénard e di Cuilleret. I mezzi di fissazione del rene, del fegato, della milza subirebbero un rilasciamento come quelli dell'intestino, donde la caduta di questi organi che accompagna l'enteroptosi. I sintomi osservati non apparterrebbero alle lesioni del fegato e del rene, ma ai disturbi digestivi prodotti dalla enteroptosi stessa. Tuffier propone una spiegazione che si avvicina a quella di Glénard, ma che sembra appropriata solo ai casi di ectopia renale complicata. Certi ammalati presenterebbero una vera predisposizione agli spostamenti degli organi in

seguito ad uno stato di debolezza, ad un difetto di tonicità di certi tessuti, come il tessuto muscolare ed il tessuto fibroso. Il rilasciamento degli attacchi fibrosi spiegherebbe la caduta degli organi; la debolezza delle pareti muscolari dell'addome, il ventre cascante a tripla sporgenza di Malgaigne; la debolezza del tessuto muscolare liscio a sua volta spiegherebbe la distensione esagerata dello stomaco. Modificazioni dello stesso genere, verificantisi sulle arterie, permetterebbero ai peduncoli di certi organi di allungarsi. Tutti questi disturbi sarebbero la manifestazione di una affezione particolare, di una vera diatesi ptosica (Duchesne) (1). È certo che esiste talora uno stato di flaccidezza delle pareti addominali e dell'intestino, talmente accentuato, che ne risulta una disposizione molto spiccata alla caduta degli organi.

Anatomia patologica. — I rarissimi esami necroscopici praticati sopra gli ammalati di rene mobile sono insufficienti da soli per decidere i punti controversi. Secondo i dati di Bruhl presi da Durham, Schultze, Virchow, e dagli annali dell'ospedale della Charité di Berlino, si trovano sopra 20916 autopsie 20 casi di rene mobile, il che non ci dà affatto la proporzione dell'1 per 1000. Questa cifra pare *a priori* troppo piccola; bisogna infatti distinguere il vero rene vagante o migrante dal semplice rene mobile ed abbassato. Il primo si riscontra raramente; lo si osserva nella fossa iliaca, nella regione ombellicale al davanti della colonna vertebrale (Cruveilhier); l'inviluppo cellulo-fibroso del rene si riassorbe in parte; tuttavia la capsula surrenale ha conservata la sua situazione abituale. In circostanze eccezionali si è segnalato lo spostamento del fegato, della milza, dell'intestino, dello stomaco; l'angolo che fa il colon ascendente col colon trasverso può venire abbassato, e ne risulta che l'intestino crasso nella sua prima porzione si dirige obliquamente dalla fossa iliaca destra verso l'ipocondrio sinistro (Aberle, Hepburn, citati da Bruhl). Il rene vagante può avere un mesonefron, o prendere al contrario delle aderenze cogli organi vicini (vescicola biliare, colon trasverso, ecc.).

Se il vero rene migrante si osserva molto raramente nelle autopsie, si riscontra invece molto di frequente il rene spostato, reso mobile, che ha subìto un certo abbassamento (Keller, Weigert). Questa proposizione è in rapporto coll'idea già enunciata da Lindner sulla frequenza del rene mobile constatato durante la vita; infatti si tratta in tal caso di una affezione comune, potendo il rene essere riconosciuto sia col processo del palleggiamento (Guyon), sia col metodo di Glénard. Il rene si apre una via per la sola uscita che gli è offerta, là dove la capsula cellulo-adiposa presenta minor resistenza, cioè in basso, in dentro e in avanti. Il rene ectopico è d'ordinario contorto intorno al proprio asse; l'estremità superiore diviene interna, il margine esterno diventa superiore, l'ilo guarda in basso. I vasi sono allungati, gli ureteri sono contorti o semplicemente piegati a gomito; ne risulta una idronefrosi intermittente (Terrier e Beaudouin) o definitiva. L'estremità inferiore può pendere in avanti; il più spesso è la estremità superiore secondo il meccanismo dell'*antiversione* ben indicato da Potain: il rene, dopo esser scivolato sotto la faccia inferiore del fegato, diventa quasi orizzontale e la sua estremità superiore, che si percepisce al disotto delle false coste, può simulare un tumore del fegato, della vescichetta biliare o del piloro (Bruhl). Questa migrazione del rene è preceduta da un lavorìo di peritonite circoscritta di cui uno dei principali effetti sarebbe la distruzione della capsula cellulo-adiposa nella sua parte

(1) G. Duchesne, Contribution à l'étude du rein mobile; Th. de Paris, 1891.

superiore; è per questo punto indebolito che il rene sfuggirebbe. Secondo Potain, la relazione di queste lesioni colla litiasi biliare sarebbe stabilita.

Il rene migrante può essere atrofizzato, congesto, suppurato (Cruveilhier, Andrew e Callender, Post, Peibler), semplicemente attaccato da idronefrosi (Santifort, Haller). Hare, Wilse, Ahlfeld, Landau, Eger, hanno menzionato delle osservazioni di idronefrosi suppurata; Walter ha segnalato la degenerazione cistica; Wolcott, Kocher, Jessup, Czerny, De Lossen e Bonker hanno constatato dei tumori. Tutti questi fatti costituiscono delle eccezioni.

Sintomi. — Risulta dall'esposizione precedente che il rene è un organo facile a spostare. Esso scivola, discende, oltrepassa la sua capsula di invoglio mentre la capsula surrenale conserva la sua situazione. Se tale è la tendenza del rene all'ectopia, non si deve credere di trovare in tutti i casi in cui esso è mobilizzato dei disturbi che indichino questo cambiamento di posizione. In realtà i perturbamenti ai quali dà luogo il rene mobile sono estremamente variabili dai disordini più passeggieri fino alle complicazioni più inquietanti.

Molti casi di rene mobile passano inosservati; però nella maggior parte dei casi uno spostamento notevole dei reni s'accompagna a sensazioni dolorose d'intensità varia che invitano il medico ad esplorare le regioni lombari. Spesso si tratta di un semplice malessere, talvolta d'uno stiramento alla regione renale posteriore, o d'un senso di peso assai penoso a livello dei lombi, o in un punto qualunque dell'addome. Il *dolore* spesse volte è dal paziente paragonato a quello che provocherebbe una massa libera nel ventre e capace di spostarsi da un fianco all'altro. Sembra agli ammalati che uno dei loro organi si sia distaccato (Trousseau). Questa sensazione è raramente accusata dagli ammalati al principio della malattia; è avvertita quando il rene si fa migrante o quando è stato lussato da un violento traumatismo. Il dolore che se ne risente può essere tanto forte da determinare una sincope.

Le irradiazioni dolorose possono propagarsi in parecchie direzioni e far pensare ad una nevralgia crurale, ischiatica, intercostale o pleurica (Guéneau de Mussy), ileo-lombare.

Così non è raro osservare delle vere crisi parossistiche, riferite quasi sempre ad una colica epatica, ad una colica nefritica (Buret), ad una peritonite da perforazione o ad uno strozzamento da volvolo. Senza prodromi, gli ammalati accusano un dolore d'una intensità estrema accompagnato da nausee, vomiti, sensazione di freddo, con polso piccolo e faccia contratta, talvolta insorge la febbre. Questi parossismi in apparenza spontanei sono stati quasi sempre provocati da esercizi fisici violenti, come la corsa, la danza, il salto, l'equitazione, le marcie forzate o una esplorazione un po' brutale. È sotto ogni rapporto lecito pensare che questi accidenti succedano a una torsione dell'uretere quando il rene è già decisamente spostato; avviene sempre che il decubito orizzontale basti a dissipare questi gravi sintomi permettendo senza dubbio a questa torsione di ridursi, ed all'organo di riprendere il suo posto.

Becquet aveva altra volta notato il frequente coincidere di parossismi dolorosi coi periodi menstruali, e il loro scomparire alla cessazione dei menstrui. Si tratterebbe d'una flussione renale simpatica colla flussione uterina, e che produrrebbe l' addolentamento e la tumefazione del viscere ectopico.

Sebbene differente dai dolori consecutivi alla torsione renale, quelli che si sviluppano nel periodo delle regole contribuiscono forse, aumentando il peso dell'organo, ad esagerarne l'abbassamento ed a favorire le piegature e

le torsioni dell'uretere. Secondo Becquet, queste congestioni entrerebbero per una gran parte nelle cause determinanti il rene mobile.

I *disturbi digestivi* sono quelli fra i sintomi che si osservano più di frequente, e consistono spesso in disturbi puramente nervosi: gli ammalati presentano delle crisi gastralgiche con diminuzione dell'appetito; talvolta alla dispepsia dolorosa si aggiungono sensazioni di falsa fame, pervertimenti nel gusto, esagerata gonfiezza dopo il pasto, rutti con pirosi. A queste manifestazioni succedono nausee, vomiti e segni non dubbii di dilatazione gastrica. Già da parecchi anni la dilatazione gastrica è stata segnalata quale sintoma comune del rene mobile. Secondo Bartels e Muller-Warneck, il rene destro spostato all'indentro ed in avanti comprimerebbe al davanti della colonna vertebrale la seconda porzione del duodeno; di qui ritenzione delle materie ingeste, ipertrofia consecutiva dello stomaco, atonia terminale con dilatazione confermata. I segni della dilatazione scompaiono quando la caduta del rene è più pronunciata (Bartels).

Questo meccanismo sembra inverosimile, perchè il rene non occupa spesso questa posizione, e i disturbi digestivi sono egualmente frequenti quando l'affezione ha sede a destra. La teoria dello stiramento, sostenuta da Landau e Lindner, non offre maggiore verosimiglianza. Dinnanzi a questi risultati negativi certi autori hanno supposto che bisognerebbe invertire l'ordine dei sintomi e pensare che il rene mobile è la conseguenza lontana d'una dilatazione gastrica primitiva. Se il rene cade o si sposta, ciò avviene perchè è trascinato dallo stomaco quando questo si abbassa: è la teoria inversa di quella di Landau e Lindner, secondo la quale il rene abbassandosi stira e dilata lo stomaco. Altri credono che lo stomaco non agisce sul rene se non per l'intermediario del fegato; gli attacchi di congestione epatica che così frequentemente si osservano in seguito alla dilatazione dello stomaco si manifesterebbero con un aumento di volume del fegato ed un corrispondente spostamento del rene (Bouchard).

Tale questione è difficile a definirsi. La dilatazione dello stomaco, constatata durante l'evoluzione del rene mobile, non può essere posta in dubbio, come non può esistere dubbio sui disturbi digestivi che la precedono o l'accompagnano; ma non sembra per nulla dimostrato che sia la conseguenza d'una semplice compressione esercitata dal rene spostato, come non sembra per nulla dimostrato che produca lo spostamento. Si tratta d'altronde di una vera dilatazione dello stomaco, e non di una semplice distensione (megastria d'Ewald) per semplice atonia nervo-motrice; in favore di quest'ultima supposizione si possono citare tutti i casi, nei quali i disturbi digestivi scompaiono completamente insieme colla dilatazione gastrica. Quanto all'influenza del fegato, come ammettere che semplici attacchi congestizii esercitino sul rene un tale impulso da farlo uscire dalla sua capsula, quando un simile effetto non è prodotto dai grossi tumori del fegato? Da quanto abbiamo visto piu sopra, il fegato ipertrofizzato si porta in avanti ed in basso; perchè esso sposti il rene è necessario che venga contrariato in questo movimento e spinto all'indietro (azione del busto, del cinturino, di un legaccio).

La supposta origine nervosa dei disturbi gastrici non è per nulla in contraddizione colle ricerche di Marfan, Rémond, Mathieu, i quali tutti hanno notato l'ipercloridria associata al rene mobile. La guarigione di questi accidenti e la scomparsa dell'ipercloridria vanno di pari passo, mentre migliorano i sintomi nervosi dei quali la dispepsia non è spesso che l'espressione.

La mobilità del rene è sovente origine di *disordini da parte del sistema nervoso*. Gli ammalati sono spesso inquieti, eccitabili, d'umore difficile e bizzarro (Guiard). Non è raro ritrovare nelle donne manifestazioni isteriche, e se in alcuni casi queste sembrano anteriori o concomitanti, in altri con tutta certezza i disturbi isterici susseguirono allo spostamento del rene (Guéneau de Mussy, Lancereaux, Chroback). L'affezione essendo tanto frequente nella donna, questa coincidenza e questo rapporto di causa ad effetto sono cosa naturalissima. Se l'affezione dura lungo tempo e lo scoraggiamento incomincia, si vede sopravvenire e nell'uomo e nella donna uno stato psichico depressivo con tendenza all'ipocondria. In certi casi le manifestazioni della neurastenia si fanno dominanti, costituiscono tutto il quadro morboso a tal segno che è legittimo descrivere a fianco della *forma dolorosa* una *forma neurastenica* (Bruhl).

Litten e Stiller hanno segnalato la produzione dell'ittero attribuito da Litten alla compressione delle vie biliari operata dal rene destro spostato; Landau suppone che vi sia un'angiocolite catarrale successiva alla compressione del duodeno. L'origine dell'ittero può essere differente, perchè, senza ricordare i casi in cui viene segnalata la congestione epatica, Weisker e Potain hanno insistito sui rapporti del rene mobile e della litiasi biliare.

In generale la minzione si compie senza difficoltà; le urine possono essere scarse, oscure, leggermente albuminose, oppure al contrario molto abbondanti; queste modificazioni sono passeggere, a meno che non sopraggiungano accidenti di incarceramento renale.

Segni fisici. — A partire dal momento in cui l'attenzione è richiamata sull'addome dai dolori più o meno vivi che l'ammalato soffre, si possono constatare da parte del rene dei sintomi che permettono d'affermare lo spostamento dell'organo. Allo stato di salute, quando il volume del rene è normale, se per mezzo della palpazione bimanuale, metodo la cui esposizione è stata fatta magistralmente da Trousseau, Fritz, Guyon, col processo del palleggiamento (Guyon), o col metodo di prensione consigliato da Glénard, si ricerca l'estremità inferiore dell'organo, questo esame è negativo. Ma quando il rene aumenta di volume, o quando si abbassa, si rileva nettamente questa estremità; Kuttner e Glénard distinguono parecchi gradi di mobilità del rene, secondo la porzione di organo accessibile alla palpazione. Quando il rene è palpabile in tutta la sua estensione, cioè quando si può formare un solco al disopra del rene, comprimendo i tessuti colle dita (Glénard), si è in presenza del vero rene mobile. Al grado più elevato si tratta di rene migrante.

Nel caso di rene mobile e di rene migrante non è necessario ricercare l'organo per mezzo del palleggiamento, basta la palpazione; si trova allora al disotto del margine costale, alla regione epigastrica o in una fossa iliaca, un tumore liscio, ovoidale, leggermente tondeggiante sulle faccie, con una delle sue estremità arrotondata. In generale è di consistenza solida e solo sensibile al momento dei periodi menstruali e nei casi di congestione consecutiva alla torsione degli ureteri; se ha la forma e le dimensioni del rene, la diagnosi s'impone. Alcuni di questi reni si spostano colla massima facilità; tostochè si è finito di esplorarli, sfuggono da sotto le dita e ritornano momentaneamente nella loro posizione, donde è difficile rimuoverli un'altra volta. Altri sfuggono e ritornano colla medesima rapidità; si possono far viaggiare nell'addome e farli oltrepassare la linea mediana (Drysdale). Durante queste esplorazioni possono scoppiare fenomeni di incarceramento renale provocati da manovre fatte senza precauzione.

In certi casi in cui il rene è da lungo tempo ectopico si può constatare dalla stessa parte la *depressione lombare* (Rayer, Trousseau, Fritz, Labadie-Lagrave), sintoma contestato da Keppler, Duguet, Buret, Landau; alla percussione la scomparsa della ottusità e della resistenza alle dita (Trousseau, Piorry, Guttmann). Ma poichè questo segno manca assai spesso, da alcuni autori è ritenuto privo d'importanza, per quanto sia in certi casi utilizzabile. La ricerca del palleggiamento permette di diagnosticare degli spostamenti facili; Lindner ed Israël consigliano d'esplorare l'addome ponendo gli ammalati nel decubito laterale, colle cosce flesse; si potrebbe così afferrare il rene e percorrerne la superficie sino all'ilo. Küttner raccomanda d'esaminare gli ammalati in piedi; nei casi dubbi si faranno fare delle inspirazioni profonde.

Spesso il tumore si sposta da sè stesso sotto l'influenza di certi movimenti e ricompare in seguito a movimenti contrarî ai primi, come per l'alternarsi del decubito a destra ed a sinistra o per movimenti respiratori esagerati. Una volta che l'esplorazione ha permesso di trovare il rene e di afferrarlo, è assai facile ricondurlo alla sua posizione normale e ridurlo completamente; questa riduzione deve essere tentata in alto, in dietro, ed in fuori, soprattutto se a tale scopo si profitta d'un movimento di espirazione (Guiard). Questi tentativi di riduzione hanno talvolta un buon successo; quando la lussazione del rene è la conseguenza d'un traumatismo violento, lo spostamento può non riprodursi più e la guarigione si ottiene in pochi giorni. In altre circostanze il traumatismo è il punto di partenza di un rene mobile permanente (Bruhl).

Nella maggior parte dei casi la *palpazione* del tumore non dà luogo a nessuna sensazione penosa. Trousseau aveva però notato una sensibilità speciale da lui paragonata a quella che si produce colla pressione del rene normale. Se per contro si sposta il rene, si produce il più spesso un dolore sordo con senso di malessere, nausea, e tendenza alla sincope come se si mettesse in giuoco, in causa di questa esplorazione, il simpatico addominale. Infine la palpazione sarà sempre dolorosa, se il rene spostato è circondato da una zona di perinefrite, di peritonite localizzata, o se è sede di alterazioni diverse.

Certi autori riconoscono tre periodi *nel decorso* dell'ectopia renale.

Nel primo periodo il rene non ha subìto che un leggero spostamento. A quando a quando, sovrattutto in corrispondenza coi menstrui, con uno stringimento troppo forte o con esercizi un po' violenti, il rene diventa sede di dolori spontanei che si esacerbano alla pressione. Questi accessi durano da alcune ore a più giorni, poi l'organo rientra più o meno completamente in posto, conservando ancora per qualche tempo una sensibilità ed un aumento di volume che vanno diminuendo. A questo grado la guarigione completa e definitiva è possibile e non è neppure molto rara (Guiard).

Nel secondo periodo lo spostamento e la mobilità sono permanenti, i parossismi dolorosi sopravvengono ad epoche irregolari.

Nel terzo la congestione si accompagna con dolori vivi, con infiammazione perirenale, e il rene si trova ben presto fissato per mezzo di aderenze peritoneali. Allora il ritorno alle condizioni normali è impossibile. Il rene immobilizzato e fissato è soggetto agli stessi attacchi congestizii del rene mobile; in via eccezionale è più doloroso, e la guarigione sembra assicurata. Il più sovente, dice Becquet, al momento della menopausa, si vedono le crisi dolorose scomparire o diminuire notevolmente.

Complicazioni. — In modo affatto eccezionale venne segnalata la compressione di organi importanti, della *vena cava* con trombosi consecutiva

(osservazioni di Girard e Landau). Il rene spostato può comprimere i due ureteri al punto da produrre una anuria completa; in questi casi gli ammalati soccombono ad accidenti uremici (Béhier, Labadie-Lagrave).

Di tutte le complicazioni la più importante comprende la serie degli accidenti conosciuti sotto il nome di *incarceramento renale*.

Vi abbiamo già alluso più sopra: l'apparenza è di una peritonite acuta, soltanto, nella maggior parte dei casi, manca la febbre. Il ventre si gonfia ed acquista una sensibilità squisita. L'esame dell'addome è, per così dire, impraticabile, almeno durante le prime ore, se non chè è possibile fin dal principio limitare colla palpazione una regione specialmente dolorosa in cui si riscontra un tumore d'un volume superiore a quello del rene, in causa dell'iperemia di cui è sede l'organo. Vinta la crisi si rileva in uno dei fianchi un tumore fluttuante. In capo ad alcune ore o a parecchi giorni, tutto rientra nella calma, le urine sono emesse in grande abbondanza e scompare la tumefazione del fianco. Tali accidenti possono riprodursi.

Dietl suppone che si sviluppi al livello del rene in migrazione una zona di peritonite circoscritta. Questa spiegazione è stata in seguito sostenuta da Rollet ed Ebstein. Gilewski sostiene l'idea della compressione dell'uretere tra il rene ed un piano resistente, o della torsione dell'uretere su sè stesso. In entrambe le ipotesi si produce un ostacolo immediato al deflusso delle urine e per conseguenza una idronefrosi acuta. Mosler e Rosenstein contestano la veracità di questa spiegazione, che è però la più verosimile, sebbene l'idea di una idronefrosi acuta sia difficile ad accettarsi per la poca estensibilità del rene e del bacinetto; la dilatazione del bacinetto è sempre preparata da lungo tempo. Landau supponeva da parte sua una torsione della vena renale, ma in seguito egli accetta con Gilewski, Senator, Lindner, Terrier e Baudouin l'ipotesi di una idronefrosi acuta intermittente. Può darsi che nelle prime crisi, alla torsione dell'uretere tenga dietro soltanto un certo aumento di volume del rene con dolori vivi, emissione di urine scarse e sanguinolenti, e, al momento del ritorno allo stato di salute, emissione di urine abbondanti e limpide. Dopo un certo numero di parossismi e di miglioramenti potrebbero prodursi, secondo Terrier e Baudouin (1), delle aderenze fra il bacinetto dilatato e l'uretere; il liquido allora non potrebbe più defluire, e si avrebbe l'idronefrosi.

Dopo che Glénard considera il rene mobile come una manifestazione dell'enteroptosi, l'attenzione dei medici si è portata sopra la coincidenza degli spostamenti del fegato, della milza e degli intestini che vengono a complicare la sintomatologia dell'ectopia renale. Tuffier e Duchesne oppongono il rene spostato, in cui l'affezione intiera gravita attorno al rene, al *rene mobile complicato* in cui tutti i visceri addominali partecipano alla caduta degli organi, di modo che la lesione renale non è più che un elemento di una sindrome più complessa.

Secondo Glénard, la mobilità del rene è prodotta dall'enteroptosi della prima ansa trasversale del colon. Drummond dice che in quasi tutti i casi in cui il rene è stato trovato mobile gli altri organi addominali avevano nel medesimo tempo i loro legamenti rilasciati. Più d'una volta vi era un mesonefron, ma molto più sovente il foglietto peritoneale era semplicemente rilasciato, di modo che l'organo poteva essere disposto in numerose e variabili

(1) F. Terrier e M. Baudouin, De l'hydronéphrose intermittente, Paris 1891, et M. Baudouin, L'hydronéphrose des reins mobiles (hydronéphrose intermittente); *Gaz. hebd.*, 1892.

posizioni. Tuffier sostiene che la nefroptosi è un fattore secondario; si tratta di un'insufficenza della cintura addominale; è per il rene la disposizione analoga a quella dell'intestino nell'ernia da debolezza quando la parete dell'addome non può più resistere alla pressione intra-addominale.

Gli ammalati di questa forma di *nefroptosi* sono quasi sempre donne, delle nevropatiche nelle quali la menstruazione si è stabilita tardi e non è mai stata regolare. La pelle del ventre è floscia, depressibile, al punto che si arriva quasi sempre e senza sforzo a sentire la colonna vertebrale; è percorsa da larghe e numerose magliature non in rapporto col numero delle gravidanze, ma come se avesse ceduto al primo sforzo di tensione (Duchesne). Quando le ammalate sono in piedi, il loro ventre è più o meno cascante; nel decubito l'addome si accascia, si allarga e si appiattisce; se si fa sedere l'ammalata il ventre prende l'aspetto trilobato già indicato da Malgaigne. L'abbassamento si osserva ben presto sull'altro rene; più tardi l'utero in retroversione si abbassa, la vescica viene a fare una sporgenza al livello dell'orifizio vulvare, il retto oltrepassa l'ano; si constata anche una tendenza alle ernie. Rayer aveva già segnalato una ernia crurale contenente il cieco e che complicava un rene migrante.

I disturbi digestivi con dilatazione considerevole dello stomaco, sensazioni dolorose che fanno dire agli ammalati che i lore intestini si riuniscono al basso ventre e cadono, i disordini nervosi isterici e neurastenici con melanconia e tendenza al suicidio, le svariate lesioni del sistema vascolare, varici, emorroidi, cardiopatie, costituiscono i principali sintomi che accompagnano questa varietà di *pantoptosi* (Duchesne). Secondo Tuffier e Duchesne, in questi ammalati tutti i tessuti sono di cattiva qualità: vi ha atonia gastrica, intestinale, nervosa. Lo stato nevropatico può derivare tanto da questa causa quanto da disturbi consecutivi alla dilatazione dello stomaco, e fors'anche dall'esaurimento nervoso. Se si aggiunge che la massa intestinale caduta agisce sopra i nervi addominali, la cui irritazione si ripercuote dolorosamente sopra i centri nervosi, si avranno riunite tutte le condizioni che determinano l'esistenza del rene mobile complicato e gli imprimono una fisionomia caratteristica. L'enteroptosi come la caduta del fegato, del rene e della milza, non sarebbe che uno degli accidenti di una malattia generale non ancora descritta, una vera distrofia caratterizzata da uno stato d'inferiorità fisiologica dei tessuti e dei varii sistemi (Tuffier).

Da questi pochi cenni, appare che la denominazione di rene mobile si dà al giorno d'oggi a dei complessi di fatti abbastanza differenti tra di loro. Le osservazioni raccolte in seguito all'impiego di metodi di esplorazione più rigorosi stabiliscono la grandissima frequenza dello spostamento dell'organo. La mobilità, precedente la ectopia, riconosce per causa principale il rilasciamento degli attacchi del rene colle parti che lo circondano. Se lo spostamento si osserva sopra tutto nella donna e dal lato destro, è senza dubbio in seguito a certe abitudini di costrizione della base del torace che gli sono proprie e per l'intermediario del fegato abbassato e deformato. Come connettere a questa mobilità i disturbi della digestione ed i disordini nervosi? Sono essi in relazione immediata coll'ectopia del rene, o non rappresentano che fenomeni sopraggiunti e concomitanti tributari dell'isterismo o della neurastenia? Le due opinioni sono sostenibili, perchè, se, da una parte, la malattia può essere assolutamente latente, sebbene il rene sia spostato, dall'altra, l'ectopia renale si traduce in disturbi digestivi e nervosi che si dissipano quando il rene è

sostenuto o fissato. È vero che anche in questa circostanza si può credere che il rene mobile non fa che svegliare o rendere manifesta una disposizione nervosa fino allora sconosciuta.

L'interpretazione dei fenomeni riferiti al *rene mobile complicato* pare ancora più difficile. Se si ammette che il solo spostamento del rene spiega la dispepsia e i disturbi nervosi che l'accompagnano, come si può non ammettere che la caduta del fegato, della milza, dell'intestino, la ptosi generale dei visceri possa avere gli stessi effetti? Nelle due serie di fatti, il simpatico addominale è continuamente sotto il colpo di eccitazioni e di sfregamenti che possono influire sul sistema nervoso centrale, e provocare delle perturbazioni da parte dello stomaco e dell'intestino. Non si potrebbe in queste condizioni avvicinare il rene mobile semplice al rene mobile complicato. In ogni caso non si è potuto, fino ad ora, dimostrare che il ventre cadente con rene mobile non è che l'esagerazione del rene mobile semplice, e che la spiegazione di esso si trova nella distensione e nel rilasciamento delle pareti addominali, conseguenza lontana di gravidanze ripetute. Questa quistione è ancora a studiarsi; è lo stesso, come si sa, dell'insieme dei disturbi descritti da Glénard sotto la denominazione di enteroptosi.

Diagnosi. — Una malattia che si può dissimulare sotto l'apparenza della dispepsia o della neurastenia è sempre di una diagnosi difficile. I disturbi nervosi e dispeptici sono così frequenti nella donna ed hanno origini così numerose che è impossibile, prima di avere esaurita la lunga lista delle affezioni che dànno luogo a queste simpatie, pensare a prima vista ad una delle forme latenti del rene mobile. Basta esserne avvertiti per non lasciar da parte questa causa importante di disordini.

In ogni esame completo di un ammalato l'esplorazione renale si fa al giorno d'oggi colla cura che si adopera nell'investigazione degli altri apparati. Si lascierà adunque passare difficilmente un semplice abbassamento, ancora meno una vera ectopia del rene. Quando si può palpare il tumore le difficoltà della diagnosi non aumentano; anzi, gli errori, salvo eccezione, si limitano a un piccolo numero di casi. Bisognerà ricordarsi che il rene può presentarsi immediatamente sotto il fegato per una delle sue estremità vicino alla vescichetta biliare come nelle osservazioni di Potain. In altre circostanze, può essere fissato in ectopia in una regione qualunque dell'addome, e, se è deformato, può imporsi come un tumore dell'epiploon, dell'intestino, dell'utero o dell'ovaio, ed anche per un principio di gravidanza (*a*).

(*a*) In casi speciali, piuttosto rari, ed io ne ho visto uno di questi, un tumore canceroso della regione pilorica può acquistare una mobilità speciale, da potersi portare a volontà, o secondo le posizioni del paziente, da una parte all'altra dell'addome e fin nella fossa iliaca di destra o di sinistra. E se il tumore, come accadde nel caso che io ho sopra accennato, ha per ragioni speciali (partecipazione delle ghiandole) la forma del rene, si capisce come possa essere facile in queste condizioni lo scambio con un rene migrante. Può valere in tali casi, per la diagnosi, la percussione della regione renale, l'esame del succo stomacale, e meglio ancora di tutto questo, lo studio del ricambio materiale e l'esame del sangue, poichè le alterazioni del ricambio e della crasi sanguigna nel cancro sono tali da non potersi confondere con quanto si osserva nel semplice rene mobile o migrante (V. in proposito il cap. del *Cancro dello stomaco*, al vol. III della presente Opera). Un altro mezzo diagnostico può pure in tali casi servire, per quanto non in modo assoluto: i tumori dello stomaco, che non hanno aderenze con altri organi, nell'inspirazione si abbassano più o meno: se allora, alla fine della inspirazione, si fissano colla mano, non risalgono più nella espirazione successiva; ciò che difficilmente si può osservare col rene mobile, mentre il rene migrante può anche non subire affatto, o solo in modo impercettibile, l'influenza dei movimenti respiratorii (S.)].

Se i sintomi dolorosi sono i più spiccati, è colle nevralgie diverse, intercostale, ileo-lombare, crurale, sciatica, che la diagnosi resterà sospesa. Le crisi parossitiche saranno qualche volta attribuite a torto a coliche epatiche, nefritiche, alla gastralgia semplice, ad un principio di peritonite o di ostruzione intestinale, alla colica da piombo o anche a semplici dolori isterici.

Se si eccettuano i casi rari di incarceramento e di uremia, l'ectopia renale non offre gravità. " Questa affezione, dice Trousseau, non diventa grave che per gli errori ai quali può dare origine e per il trattamento sbagliato che ne procede ".

Il rene mobile costituisce tuttavia in certi ammalati, se non una malattia seria, almeno una vera infermità. A quando a quando si verificano delle congestioni iperemiche con caduta più evidente del rene; questi accessi coincidono frequentemente nella donna col periodo menstruale. In questo periodo la posizione delle pazienti è delle più penose; un dolore sordo con esacerbazioni frequenti è causa di malessere e di ansietà continua. Le ammalate perdono l'appetito, si scoraggiano ed una volta ritornata la salute restano sotto il timore di una nuova crisi; di modo che il loro stato mentale diventa disperato. Sotto l'influenza di una gravidanza i disturbi possono modificarsi, sparire e il rene può riprendere il suo posto (Fritz, Hoere, Oppolzer). Il miglioramento si fa sovente attendere fino all'epoca della menopausa.

Quando gli accidenti si ripetono o prendono un'acutezza troppo considerevole, diviene necessario l'intervento.

Cura. — Quando il medico, prevenuto da un insieme dei sintomi dimostrativi, avrà completata la sua diagnosi colla palpazione e constatato la presenza di un rene mobile, la sua prima cura dovrà consistere nel praticarne la riduzione. Essendo dati la situazione normale del rene e il suo spostamento abituale, è quasi sempre in alto, in addietro e in fuori che si tenterà questa riduzione. Si possono presentare disposizioni affatto particolari che obbligano il medico a modificare le manovre di riduzione. Egli si guiderà sui dati forniti dall'esame diretto. In molte osservazioni si ottenne la riduzione colla più grande facilità, ma, se il rene, malgrado numerosi tentativi, non può essere spostato, ciò non vuol dire che esso sia irreparabilmente ridotto. Sotto l'influenza di uno sforzo o della stazione eretta, la caduta potrà riprodursi, se pur non si effettua spontaneamente.

In queste condizioni bisogna mantenere a posto l'organo con un bendaggio da corpo o con un cuscinetto appropriato. S'impedisce così lo spostamento e si può contribuire a rendere la riduzione definitiva. In ogni caso il bendaggio contentivo con cuscinetto può avere come effetto, quando è ben compreso, di rimediare anche nei casi complessi all'enteroptosi e allo spostamento del rene, e per conseguenza di mettere un termine ai malesseri, ai dolori e ai disturbi digestivi che accompagnano tanto frequentemente questi stati.

Il bendaggio ed il cuscinetto non dànno costantemente il risultato che si cerca, il rene sfugge, o, malgrado il tempo, resta sempre facile a divenir mobile sotto la più leggera pressione. Non si ha in queste nuove circostanze indicazione per modificare la linea di condotta; l'intervento è al contrario inevitabile se lo spostamento del rene dà luogo ai dolori, ai disturbi digestivi ed agli accessi di melanconia di cui abbiamo parlato. L'operazione consiste nell'andare alla ricerca del rene e nel fissarlo alla parete addominale tanto alto quanto è possibile con parecchi punti di sutura. La nefrorrafia, eseguita dapprima da Hahn,

è stata ripetuta da Tuffier (1) con successo. Tuttavia il mantenimento a posto dell'organo non è sempre definitivo e la caduta può riprodursi.

L'incarceramento cede ordinariamente al decubito orizzontale, alle fomentazioni calmanti, ed all'impiego dei narcotici; è inutile fare dei tentativi per raddrizzare l'uretere, gli accidenti si dissipano per se stessi. Si può dire altrettanto degli accidenti dell'idronefrosi intermittente ben presto seguìti da una crisi urinaria. Una volta avvenuta la crisi si praticherà la nefrorrafia. La nefrectomia deve essere riservata ai casi eccezionali in cui sono imminenti degli accidenti di peritonite. Essa sarà del pari indicata, se il rene è nello stesso tempo la sede di una alterazione avanzata, pielonefrite o tumore.

CAPITOLO XIX.

LITIASI RENALE

Nuovi metodi terapeutici applicati al trattamento dei grossi calcoli renali hanno profondamente modificato la prognosi delle forme gravi di litiasi renale. Da questo lato, la malattia appartiene oramai al dominio della chirurgia. Tuttavia, poichè è di osservazione giornaliera, e nel suo decorso più comune, suscettibile di miglioramento e di guarigione, sia sponteneamente, sia in seguito a un intervento medico, bisogna studiare successivamente le sue origini, le sue manifestazioni cliniche più evidenti e certe complicazioni come la pielonefrite e l'idronefrosi, che possono modificare da un momento all'altro la linea di condotta da tenersi.

Ippocrate e Galeno segnalavano già l'influenza della dieta acquosa nella cura dei calcoli urinari, ma Areteo dimostrava che i litantritici non avevano nessuna influenza sopra i calcoli di un certo volume. Fin da questa epoca era stabilita l'insufficienza della terapeutica interna. La malattia era d'altra parte troppo mal conosciuta perchè questa lacuna fosse rapidamente colmata. Morgagni segnalando le forme latenti della litiasi, Van Swieten dimostrando l'importanza della stagnazione delle urine e Sydenham insistendo sulle relazioni strette della gotta e della renella, contribuirono ciascuno per una gran parte a completare la storia clinica di quest'affezione. Le ricerche ulteriori di Scheele sull'acido litico (acido urico di Pearson); di Wollaston e Bergmann sulla composizione di certi calcoli formati di fosfati ammoniaco-magnesiaco, d'ossalato di calce e di ossido cistico; di Fourcroy e Vaquelin sulla presenza in certe pietre di urato di ammoniaca e silice; di Marcet sull'ossido xantico e sui calcoli fibrinosi; di Brugnatelli e Prout sopra i semplici depositi polverulenti, aprono il periodo chimico chiuso cogli importanti lavori di Magendie, Bigelow e Robin.

I Trattati di Royer e di Civiale, così ricchi di osservazioni d'ogni genere e tutti i lavori pubblicati dopo, facendo meglio conoscere le forme multiple di quest'affezione e le complicazioni che essa ingenera, conducono fino al *periodo chirurgico*, in cui la medicina mantiene il suo posto nella terapeutica della renella e dei calcoli poco voluminosi; l'ufficio della chirurgia non comincia

(1) Per la cura chirurgica, vedere Tuffier, Trattato di Chirurgia, t. VII, art. *Rene mobile.*

legittimamente che là dove la medicazione interna è riconosciuta impotente (Le Dentu).

Eziologia e patogenesi. — La composizione chimica dei calcoli, della renella o sabbia, depositati nei condotti escretori dei reni e nel bacinetto, dimostra che queste concrezioni provengono dalla precipitazione di sostanze normalmente disciolte nel sangue e nell'urina. Sembra adunque che non si abbia che a ricercare le condizioni favorevoli al deposito e allo sdoppiamento di queste sostanze saline per istabilire la patogenesi della litiasi renale; malgrado la semplicità del problema da risolvere, i risultati ottenuti fino ai nostri giorni sono ancora molto incompleti e il loro valore è incerto.

In una prima categoria di casi si suppone che la formazione dei calcoli e della renella sia subordinata *all'infiammazione delle mucose.* L'urina, al contatto delle superficie infiammate, subirebbe una modificazione di cui uno dei principali effetti consisterebbe nello sdoppiamento e nella precipitazione dei sali disciolti. La teoria del *catarro litogeno* di Meckel (1) è l'espressione più antica di questo modo di vedere. Sotto l'influenza d'un catarro specifico, le mucose sarebbero ricoperte di un muco ossalico con trasformazione secondaria in acido urico, urati e fosfati. L'obbiezione più seria che si possa fare alla teoria di Meckel è la rarità del catarro considerato come causa prima degli accidenti. Per lo più i calcoli del rene, come d'altra parte quelli della vescica, non sono accompagnati nè da pielite, nè da cistite. Siffatte infiammazioni complicano talvolta la litiasi, ma non ne provocano la scomparsa. È così per lo meno per i calcoli più duri, e si sa che la cistite è una conseguenza poco comune della pietra; le più voluminose concrezioni possono soggiornare nelle vie di escrezione dell'urina senza provocare la minima reazione, e l'esame diretto durante l'operazione del taglio ipogastrico fa sovente constatare l'integrità della vescica. Si riscontrano pure, alle autopsie, dei calcoli del bacinetto senza traccie di pielite; al contrario, quando la vescica, l'uretere o il bacinetto sono la sede di infiammazioni, di ulcerazione e di inspessimenti, si è sovente in diritto di considerare queste lesioni come secondarie alla presenza dei calcoli; insomma l'infiammazione precalcolosa è eccezionale.

Si deve tuttavia fare una riserva in ciò che concerne una forma particolare di renella detta alcalina, in cui le concrezioni sono formate quasi intieramente di fosfati e di carbonati (renella terrosa), fosfato e carbonato di calce, fosfato ammoniaco-magnesiaco, vale a dire di concrezioni irregolari e friabili. La precipitazione di queste sostanze si opera abbastanza presto e talvolta si riproduce qualche tempo dopo la loro evacuazione. È almeno ciò che si osserva durante l'evoluzione di alcune cistiti croniche. Ma non è certo che anche in queste circostanze l'infiammazione della vescica abbia sempre preceduto il deposito di sabbia; essa ha potuto svilupparsi nel medesimo tempo che questa si depositava, o consecutivamente alla sua apparizione. La cistite non farebbe così che favorire l'accrescimento delle concrezioni vecchie o la precipitazione di nuovi calcoli.

Secondo un'altra teoria esposta da Scherer, la causa determinante della produzione dei calcoli sarebbe una *fermentazione ora acida, ora alcalina* dell'urina. Alla fermentazione acida sarebbe dovuta la produzione di acido lattico; l'acido urico spostato dalle sue combinazioni per mezzo dell'acido lattico formerebbe della renella di dimensioni variabili. La fermentazione alcalina

(1) V. anche Crozant, Coliques néphrétiques et gravelle; *Union méd.*, 1851.

provocherebbe la trasformazione dell'urea in carbonato di ammoniaca, la combinazione di questa base coll'acido urico per formare dell'urato d'ammoniaca, col fosfato di magnesia per formare il fosfato ammoniaco-magnesiaco. Le fermentazioni acida ed alcalina potrebbero, alternandosi, dar luogo alla formazione di calcoli misti.

La spiegazione precedente non potrebbe convenire alla formazione di certi calcoli, come quelli di ossalato di calce per esempio. Si sa, d'altra parte, che le urine fermentano senza che ne risulti una disposizione favorevole all'apparizione della renella. La decomposizione ammoniacale delle urine sotto l'azione della torula di Pasteur e Van Tieghun, del batterio descritto da Bouchard; la trasformazione muco-purulenta di questo liquido prodotta dal batterio settico o piogene possono trattenere nelle vie urinarie uno stato d'infiammazione permanente con alterazione profonda delle urine senza che la più piccola concrezione sia apprezzabile anche in capo a parecchi mesi.

La parte attribuita ai differenti batterii nella patogenesi della litiasi renale è ancora problematica. Non si può che segnalare l'azione possibile delle differenti infiammazioni specifiche delle vie urinarie (nefrite e pielite infettive); ma prima ammetterla, bisogna attendere che ne sia portata la prova, come hanno tentato di fare per la litiasi biliare Dupré, Dittel, Létienne. La constatazione fatta da Galippe (1) di microorganismi al centro dei calcoli non è una prova perentoria e non permette di concludere ad una sorte d'azione catalitica di questi elementi sulle urine.

Nell'impossibilità in cui si è di stabilire sopra fatti irrecusabili l'influenza del *catarro litogeno*, della *fermentazione delle urine* e dell'*intervento microbico*, si deve di tutta necessità ritornare all'idea di una diatesi, di una modificazione particolare degli umori. Questa disposizione è da lungo tempo messa in evidenza dalle relazioni che uniscono la più comune di tutte le renelle, la renella acida, alla diatesi urica ed all'uricemia.

La *renella ossalica* appartiene, secondo la maggior parte degli autori, alla litiasi acida e per conseguenza alla diatesi urica ed all'uricemia (Lecorché). Secondo Owen Rees, Golding Bird, Gallois, Debout d'Estrées, l'acido ossalico deriva direttamente dall'acido urico per una ossidazione più completa. Forse si può sostenere egualmente che i calcoli d'ossalato di calce sono soprattutto frequenti negli uricemici abituati ad alimenti molto ricchi di questa sostanza. Infatti la litiasi ossalica è molto meno frequente che la litiasi urica, ma esse possono coincidere.

Le concrezioni di *cistina* e di *xantina* proverrebbero anche da una modificazione dell'acido urico (Pelouze e Fremy). Oltre questa asserzione basata sulle affinità chimiche di due corpi, l'osservazione dimostra che i calcoli di cistina e d'acido urico si riscontrano nello stesso ammalato e che la loro produzione e la loro eliminazione possono essere alternanti (L. Desnos, Debout).

La litiasi urinaria, se si eccettua la litiasi alcalina, calcare o ammoniacale, si trova sotto la dipendenza delle condizioni che mantengono la diatesi urica, l'uricemia e per conseguenza delle malattie appartenenti all'albero artritico, erpetico o al gruppo delle malattie dette per nutrizione ritardante. Per essere efficace sulla produzione dei calcoli, questa disposizione deve essere continua. La clinica ci rivela tutta una serie di casi in cui si depositano concrezioni

(1) Galippe, *Bull. Soc. biol.*, 1886, e *Sem. méd.*, 1886, p. 98.

nelle vie urinarie sia momentaneamente e quasi fisiologicamente (infarti uratici dei neonati), sia con persistenza (infarti uratici dei gottosi) senza che tuttavia si osservino dei calcoli nei bacinetti o negli ureteri. Nei neonati questi depositi scompaiono rapidamente e nei gottosi non raggiungono quasi mai una grande importanza. Invece di urato di soda, i tubi uriniferi possono contenere delle sabbie di acido urico, come osservarono Rayer dapprima e più recentemente Rendu.

Non si sa niente di preciso sulle relazioni della gotta e delle malattie artritiche coi grossi calcoli del rene. I rapporti della renella con queste affezioni sono molto meglio stabiliti, come si può giudicarne dalle statistiche. Già Fernel, Franck, Prout avevano affermato l'eredità della litiasi. Civiale la contestava, ma sopra 583 osservazioni Debout rileva 191 volta gli antecedenti ereditari in linea diretta o collaterale, vale a dire in più del terzo dei casi; d'altra parte, come fa notare Bouchard, non bisogna cercare di trovare l'eredità della malattia, ma l'eredità della disposizione morbosa generale che si manifesta colla gotta, coll'obesità, col diabete e colle altre malattie per rallentamento della nutrizione di cui fa parte la renella. Contrariamente alla litiasi vescicale, così frequente nei primi anni, i calcoli del rene, pei quali è necessaria l'operazione, non si osservano che a partire dall'età media della vita; ora, secondo una statistica di Durand-Fardel, sopra 280 calcolosi, non si notano che 12 casi al disotto dei 30 anni e 3 al disotto dei 20, mentre ne esistono 149 da 30 anni a 60. Vi sarebbe, secondo queste cifre, un parellelismo abbastanza spiccato tra la frequenza della litiasi e della renella renale secondo le età. A questo modo di vedere, logico in apparenza, Le Dentu fa una seria obbiezione.

Secondo la sua esperienza, l'accrescimento dei calcoli si farebbe con una estrema lentezza, e in un certo numero di casi non darebbe luogo ad alcun segno capace di rilevarne l'esistenza, di modo che un calcolo già troppo grosso per oltrepassare l'uretere di un fanciullo potrebbe aumentare di volume e non manifestarsi che abbastanza tardi nell'età matura, sia con coliche nefritiche, sia con complicazioni come la pielite e l'idronefrosi.

Gli uomini sono molto più frequentemente soggetti alla renella ed alla litiasi renale che le donne; è questo un fatto conosciuto già da lungo tempo ed in opposizione formale coi risultati che dà la stessa ricerca a proposito della litiasi biliare. Sopra 326 casi di renella non se ne trovano che 63 nella donna (Durand-Fardel); è appena un quinto. Schroeder dà la proporzione press'a poco inversa per la litiasi biliare. Tuttavia Sénac, in una statistica di 166 casi di calcoli del fegato, segnala negli antecedenti personali o ereditari 98 volte la renella. Nessun altro fatto è così favorevole all'idea delle equivalenze patologiche accettata nella serie delle malattie artritiche o per nutrizione ritardata (1).

Certe cause ausiliarie hanno un'azione manifesta sullo sviluppo della litiasi renale; bisogna segnalare l'alimentazione, l'igiene e i traumatismi.

La vita sedentaria, il difetto di esercizio o lo strapazzo, una alimentazione troppo ricca, le bevande troppo poco abbondanti, gazose, acide, zuccherate, il funzionamento insufficiente della pelle in causa del freddo, gli ostacoli apportati alla respirazione, il soggiorno abituale in luoghi chiusi, l'atonia nervosa, la tristezza, l'ipocondria, la dispepsia acida (Bouchard), sono fattori importanti che predispongono all'uricemia ed a tutte le affezioni che ne deri-

---

(1) V. Bouchard, capitoli: *Pathogénie de la gravelle* e *Étiologie de la gravelle* in Maladies par ralentissement de la nutrition, pag. 247 e seguenti.

vano. Perchè vi sia renella, fa d'uopo che non solamente l'acido urico sia in eccesso nel sangue, ma che le urine siano concentrate, iperacide per la presenza di fosfati acidi in eccesso, condizioni che dimostrano la insufficenza delle mutazioni nutritive (Bouchard). Tra i vegetali capaci di provocare la renella ossalica, sono particolarmente da notarsi i pomidori, l'acetosella, il rabarbaro commestibile molto in uso in Inghilterra, il crescione, i fagioli verdi, il ribes rosso, le arancie, la polpa della mela, le uve, il zenzero, la scorza di cannella e molti altri di uso meno frequente (Le Dentu).

Bouchardat credeva che l'abuso del bicarbonato di soda e di potassa e dei sali di soda e di potassa ad acido organico, favorisse la produzione di calcoli fosfatici. Arnozan ha pubblicato l'osservazione di un fanciullo che, dopo aver preso per sei mesi consecutivi due grammi al giorno di cloridro-fosfato di calce, ebbe tre accessi di colica nefritica ed emise una concrezione di fosfato di calce. Le Dentu, dopo questo fatto, ne porta due altri in cui le coliche nefritiche senza espulsione di calcolo sembrarono svilupparsi in seguito ad una cura fosfatata. Forse non bisogna vedere in questi fatti curiosi che una semplice coincidenza; l'apparizione della renella si spiegherebbe meglio nei casi presenti col riposo prolungato, la stasi dell'urina nelle vie di escrezione e col principio di una pielite tubercolosa (Le Dentu).

Il *traumatismo*, la cui influenza era accettata da Rayer, può agire sia determinando una emorragia con precipitazione di concrezioni fibrinose che diventano il centro di un calcolo, sia provocando una pielo-nefrite. L'effetto del traumatismo sarà tanto più rapido quanto più predisposto alla renella sarà il soggetto colpito. I sali delle urine si possono depositare attorno a corpi stranieri: caso di Cullingworth (frammento di vertebra). Bisogna interpretare nella stessa maniera le produzioni calcolose osservate frequentemente in Egitto, il cui centro contiene numerose filarie o uova di questi parassiti? Vi ha nelle osservazioni di Zancarol la dimostrazione di un'azione diretta del parassita, si tratta di veri calcoli o di un'infiammazione con incapsulamento calcare?

Sintomi. — Quantunque la sabbia, la renella e i calcoli del rene riconoscano la stessa origine o le stesse influenze eziologiche, ciò che non si può ancora affermare, si comportano ben differentemente secondo il loro volume e la suscettibilità individuale.

In un gottoso, o in ogni altro ammalato soggetto alla renella, potrà essere espulsa senza disturbi e per così dire incoscientemente della *sabbia*, i malesseri che essa provoca non essendo sempre riferiti alla loro vera causa. Le *renelle* di una certa dimensione sono al contrario ritenute in parte al livello dell'orifizio superiore dell'uretere, più sovente nel bacinetto e divengono il punto di partenza di concrezioni più voluminose. I *calcoli* una volta formati non possono essere eliminati che in seguito ad uno sforzo dell'organismo quasi sempre doloroso (colica nefritica).

Quando la renella ed i calcoli trovano la via libera, sono totalmente espulsi a meno che la vescica non li trattenga nella strada, come ha chiaramente stabilito Civiale. Sebbene tale migrazione dei calcoli sia frequente per questo autore, l'origine delle pietre vescicali, questo punto della loro storia non ci deve trattenere. Quando, invece di essere eliminati, la renella e i calcoli sono ritenuti in un punto qualunque del tragitto degli ureteri, ne può risultare una brusca obliterazione del condotto con *atrofia renale* consecutiva, o una *ostruzione lenta* con *idronefrosi* secondaria. Nei bacinetti i calcoli sono tollerati molto più lungamente.

Ma qualunque sia il volume delle concrezioni urinarie, esse determinano talvolta, per un contatto prolungato o uno sfregamento troppo intenso, certi accidenti di cui gli uni sono traumatici e d'ordine congestizio (*ematurie*), gli altri di natura infiammatoria. Fra questi ultimi bisogna distinguere soprattutto l'*ureterite* e la *pielite* cronica con o senza obliterazione degli ureteri ed idronefrosi, la pielonefrite cronica con riassorbimento parziale del rene; la *pielonefrite* e l'*ureterite suppurate* con fenomeni piosettici secondari o ulcerazioni e fistole persistenti. Tutti questi accidenti ci occuperanno successivamente.

L'enumerazione precedente dà un'idea abbastanza giusta dell'andamento generale delle principali forme della litiasi urinaria; essa dimostra che vi ha una correlazione evidente tra gli accidenti gravi legati alla presenza dei calcoli, l'aspetto e il volume di questi calcoli. Tuttavia ogni renella non resta latente ed inversamente grossi calcoli possono non essere riconosciuti. Baglivi, Bonet, Heurnius e un certo numero di altri osservatori citati in tutte le opere classiche hanno riferito dei fatti concernenti voluminose concrezioni o calcoli multipli trovati all'autopsia, senza che durante la vita sia stato constatato il più piccolo disturbo. L'assenza di sintomi, che si nota d'ordinario nel decorso della litiasi biliare, è nondimeno molto più rara nella storia dei calcoli dei reni.

Si comprende, parlando rigorosamente, che calcoli ritenuti nei bacinetti non provochino nè dolore nè simpatia. Si spiega più difficilmente che delle concrezioni possano venire espulse all'insaputa degli ammalati o non essere riconosciute che pel rumore che esse producono cadendo nel vaso destinato a ricevere l'urina (Civiale). Un ammalato che abbiamo potuto seguire emetteva di tempo in tempo parecchi calcoli di cui i più voluminosi raggiungevano il volume di un grosso pisello. Queste piccole pietre oltrepassavano l'uretra senza difficoltà e non avevano mai svegliato dolori; forse la forma regolarmente rotonda di questi corpi stranieri, lo stato liscio della loro superficie, potrebbero spiegare la mancanza di ogni sensazione penosa.

La litiasi passa soprattutto inavvertita quando si manifesta coll'emissione di sabbia o di renella fine. Un esame attento mette in evidenza certi caratteri dell'urina che le sono propri. Di tempo in tempo le urine lasciano depositare dei cristalli fini di acido urico formanti al fondo di un bicchiere un deposito giallastro o schiettamente rosso come del mattone pesto. L'esame microscopico dimostra che questo deposito è intieramente composto di acido urico mescolato talvolta a calcoli di ossalato di calce. In mancanza di questi sintomi l'analisi delle urine fa vedere che esse sono nettamente acide, che la loro densità aumenta e che contengono una proporzione notevole di acido urico. Quando esami ripetuti confermano l'aumento permanente dell'acido urico nel tempo stesso che la presenza di altri sali come l'ossalato di calce e l'urato di ammoniaca, le condizioni dell'uricemia sono costituite, e se gli ammalati sfuggono alla renella ed ai calcoli sono quasi sempre fatalmente condannati, in un avvenire prossimo, ai diversi accidenti della gotta.

Tale è l'indicazione delle forme rare, eccezionali, della litiasi urinaria nelle quali, a fianco dei grossi calcoli non avvertiti e delle pietre eliminate senza dolore, si riscontrano i casi di renella latente. Ordinariamente la litiasi urinaria è accompagnata da disturbi assai significanti.

Gli ammalati notano da tempo modificazioni nelle urine; non è necessario, come nei casi precedenti, richiamare la loro attenzione sugli accidenti che possono sopraggiungere, e la scoperta d'un calcolo non è casuale. Al momento

in cui le urine si caricano di sabbia o di renella, sopraggiungono disturbi nell'urinazione e dolori dei quali non si può sconoscere l'importanza. Il sedimento formato dalle urine contiene non solo delle sabbie gialle costituite dagli urati, o delle sabbie rosse d'acido urico, ma anche, a periodi, dei calcoletti grossi da una capocchia di spillo a un seme di canape. Tutte queste forme della litiasi possono essere accompagnate da attacchi congestizii da parte dei reni o dei bacinetti; le concrezioni in tal caso sono mescolate a coaguli sanguinolenti od anche a sangue puro, data la concomitanza di un'ematuria.

Il *numero* dei calcoli eliminati in una volta è variabilissimo. Le Dentu riferisce il caso di un uomo di 58 anni che aveva espulso sette calcoli delle dimensioni d'una piccola nocciuola. Un calcolo dello stesso genere ostruiva l'apertura la quale venne sbrigliata. Dopo l'estrazione di questo calcolo sei altri furono espulsi successivamente. L'ammalato aveva avuto a più riprese sabbie fine ed ematurie brune dopo una marcia prolungata. Nonostante la certezza d'una precessa litiasi renale, era impossibile determinare da quanto tempo questi calcoli si trovassero nella vescica; l'ammalato di Le Dentu emise così 14 calcoli in poco tempo. Christine parla di 18 calcoli grossi come nocciuole espulsi in 24 ore; Beverowick parla di 25 calcoli press'a poco delle stesse dimensioni. Golding Bird e Durand-Fardel hanno osservato ammalati che eliminavano tutti i giorni piccole pallottoline di acido urico, notevolmente regolari, liscie come palle da bigliardo, d'un giallo pallido o leggermente roseo, di dimensioni uguali a quelle d'un grano d'anice o d'un nocciolo di ciliegia. Questa eliminazione si compie senza alcuna difficoltà e non è accompagnata da renella. Le cifre di 80 calcoletti (Zugenhorn), di 300, 400, 600, emessi in pochi giorni (Chopart), sono fatti molto rari. Le osservazioni di Fourcroy, Fabrizio de Hilden riferentisi a calcoli di volume insolito, o si fondano su casi dubbi o riguardano casi eccezionali di straordinaria dilatazione dell'uretra (Le Dentu).

La renella fosfatica è caratterizzata da sabbie irregolari bianco-grigiastre, abbondanti. Dipendente in generale dalle affezioni della vescica, la si trova anche nelle infiammazioni dei bacinetti. In ogni caso l'urina è raramente limpida come nelle altre litiasi, ma quasi sempre torbida, e dà reazione neutra od alcalina.

Tutte le forme della litiasi sono accompagnate da disturbi nell'emissione delle urine; non è qui il caso dei fatti d'ordine meccanico che vanno dalla disuria all'anuria assoluta, ma di fenomeni d'ordine riflesso dovuti a una eccitazione talvolta a un'infiammazione, prodotta dalle sabbie e dai calcoli al livello dei tubi renali e dei bacinetti con ripercussione sulla vescica. Ne risultano delle crisi di *poliuria limpida o torbida* che terminano talvolta colla espulsione di corpi stranieri col vero carattere di crisi. Le minzioni possono essere ripetute senza essere abbondanti, ed indicano uno stato d'irritazione permanente prodotto dalla presenza di calcoli la cui eliminazione è difficile, con eccitabilità e contrazioni dolorose della vescica, anche quando questo serbatoio non contiene nessun corpo straniero. Questi parossismi di cistalgia possono essere il preludio d'un attacco di colica nefritica o di infiammazione lungo i canali escretori.

Le variazioni del *dolore* nella litiasi renale dipendono dalla forma della sabbia e dal temperamento particolare degli ammalati. La renella dà ordinariamente luogo ad una sensazione penosa nelle due regioni lombari con prevalenza da una parte; talvolta è difficile dire se il dolore è semplicemente

muscolare oppure più profondo: l'esame delle urine può essere indispensabile per fissare la diagnosi. Il dolore che accompagna la renella si dissipa quando hanno luogo le crisi, aumenta se il bacinetto viene a infiammarsi, persiste quando l'eliminazione è stata incompleta, s'irradia talvolta nelle regioni glutee lungo il tragitto degli sciatici (Le Dentu).

Sebbene i dolori siano raramente molto acuti, il persistere o il ripetersi di queste sensazioni penose sovreccita gli ammalati, il cui carattere si fa tetro e nei quali ogni colpo fisico o morale è causa di esacerbazione dei dolori.

Nella litiasi costituita, il carattere dei dolori è molto più deciso. Infatti raramente la sabbia ed i calcoli sono allo stesso grado di sviluppo in ambi i reni, mentre la renella spesso è simmetrica. Per conseguenza nel primo caso il dolore si fissa ad uno dei lati del corpo, e si constata solo per eccezione ad ambi i lati. È assai difficile localizzare esattamente il dolore, che occupa non un punto od una linea, ma tutta la regione renale all'indietro, sul fianco e al davanti. Secondo quanto fa notare Le Dentu, esso ha dunque una estensione maggiore che quella del rene, e gli ammalati non possono fissarne i limiti con precisione.

Il dolore è sordo, abbastanza profondo, gravativo e non si fa lancinante che al momento dei parossismi, è facilmente suscitato ed aumentato da una forte pressione, dalla palpazione bimanuale, dalla palpazione eseguita con ambe le mani lungo il tragitto dell'uretere, e dalla palpazione eseguita a decubito latero-addominale sul lato sano (Le Dentu). Tutti questi processi d'investigazione, permettendo di arrivare al rene, ai bacinetti e all'origine degli ureteri nella loro parte superiore, servono egregiamente a completare la diagnosi. Gli accidenti che abbiamo visto apparire nella renella prendono qui maggiore importanza; i bacinetti possono ingombrarsi, possono farsi sentire dolori molto più vivi, e se non interviene una crisi seguìta da evacuazione, ci troviamo in presenza di uno stato assolutamente intollerabile della malattia nefritica, più penoso della crisi isolata di colica nefritica, durante la cui evoluzione gli ammalati si esauriscono, e che richiede imperiosamente un intervento.

La palpazione e la percussione raramente provocano questo grado estremo di sensibilità. L'iperestesia si osserva per contro nel corso degli attacchi di pieliti semplici e suppurate; è risvegliata dai traumatismi, dalle cadute, dagli esercizi violenti e da tutte le cause capaci di produrre uno sconvolgimento nella regione dei reni. Anche all'infuori delle crisi di coliche nefritiche si vedono degli ammalati affetti da renella o da calcolosi costretti a camminare ricurvi in avanti per attenuare il disturbo che soffrono nella stazione eretta.

Le *digestioni* sono lente, lo stomaco e l'intestino sono pigri; il corso normale delle funzioni digerenti non si ristabilisce che in seguito ad una crisi, o quando i fenomeni d'irritazione sono scomparsi. Certi disturbi come le nausee (Durand-Fardel) ed i vomiti (Torres) non sopraggiungono che accidentalmente e, indubbiamente, come fenomeni riflessi, allo stesso modo che durante l'attacco di colica nefritica. Questi accidenti sono infatti dello stesso ordine e riconoscono un identico meccanismo; la colica nefritica non differisce da questi accidenti manifestantesi nel decorso della renella se non perchè scoppia generalmente senza prodromi.

Il dolore renale, dovuto alla presenza di sabbia, di renella o di calcoli nel bacinetto, non si limita sempre in estensione alla regione dei reni soltanto, e non riveste nemmeno costantemente il carattere di dolore profondo, sordo e gravativo. Può essere localizzato in un punto della parete addominale ed irradiarsi in più direzioni facendovisi stabile. Così non è raro il trovare una

nevralgia lombo-addominale che deve essere considerata come una nevralgia irradiata o riflessa la quale maschera il dolore renale più sordo. Certe nevralgie a distanza ingannano anche di più, come quelle che occupano la regione glutea e la parte posteriore della coscia con addolentamento alle gambe e punti dolorosi lungo gli sciatici.

Le irradiazioni più frequenti hanno luogo nel senso degli ureteri fino ai testicoli con retrazione passeggera, talvolta con tumefazione (Durand-Fardel); le fitte dolorose sono pure sentite da parte delle grandi labbra, della vescica, dell'uretere, dell'estremità della verga. Si osservano parimenti al fianco, alla piegatura dell'inguine, alla regione epatica, alla splenica, all'epigastrio, alla parte posteriore del tronco risalendo verso le spalle.

In un gran numero di casi osservati i sintomi della renella o dei calcoli sono attenuati al punto da non costituire che un semplice incomodo. I pazienti sopportano facilmente questo stato d'equilibrio instabile fra la salute e la malattia, a meno che non sopraggiungano nuovi accidenti. Il più importante di tutti è la crisi di colica nefritica che insorge improvvisamente spesso anche nel pieno della salute, senza essere stata preceduta o annunziata dal complesso dei fenomeni che abbiamo testè descritto.

Cura della litiasi renale. — Quando un ammalato presenta segni non dubbî di litiasi urinaria, bisogna, con una cura interna e con un regime dietetico convenienti, cercare: 1° d'impedire l'accrescimento o la riproduzione dei calcoli; 2° di facilitare l'eliminazione di quelli che occupano i calici o il bacinetto; 3° di lottare contro gli accidenti ai quali la ritenzione della renella spesso dà luogo.

Per rispondere alla prima indicazione, bisogna obbligare gli ammalati ad astenersi quanto più è possibile dagli alimenti troppo ricchi di azoto, come le carni nere o affumicate, la selvaggina, i condimenti, i legumi che contengono una gran quantità d'acido ossalico (acetosella, rabarbaro commestibile, asparagi, fagiuoli verdi, pomidori, frutta non matura). Si devono pure proscrivere le bevande alcooliche, gassose, zuccherate; le birre, i vini generosi, gli alimenti di risparmio come il the, il caffè.

L'alimentazione si farà anzitutto con carni bianche, uova, pesci leggeri, legumi verdi cotti, frutta, senza mettere da parte i farinacei e i cibi zuccherati presi con moderazione. Fra le bevande si consiglieranno i vini rossi o bianchi poveri di alcool; le acque da tavola non gassose o debolmente mineralizzate, siano le acque di sorgente, siano le acque d'Evian in quantità abbastanza grande. Bisogna insomma combattere colla dieta le condizioni che favoriscono o mantengono l'uricemia, la diatesi artritica o le nutrizioni ritardanti nelle loro molteplici manifestazioni. Questa dietetica si applica alla renella acida (acido urico, acido ossalico) ed a quelle che ne derivano come la litiasi cistica o la litiasi xantica. Le renelle fosfatiche, quasi sempre secondarie, richiedono un'altra cura.

A queste regole igieniche si deve aggiungere l'indicazione d'una ginnastica quotidiana, di passeggiate di breve durata fatte senza fatica, all'aria libera. Le frizioni secche, il massaggio saranno utili ausiliari a questa cura; ma deve essere sconsigliata la ginnastica che porti alla fatica. I bagni semplici, alcalini, salati, presi a una temperatura abbastanza elevata, stimolano le funzioni della pelle. I bagni a vapore sono meno utili; quanto ai bagni solforosi che sembrano attivare la produzione dell'acido urico, essi non sono da usarsi nel nostro caso (Bouchard).

L'uso delle acque alcaline (Vichy, Carlsbad, Pougues. Vals, Saint-Alban, Condillac) [Bognanco, S. Pellegrino, S. Gemini, Uliveto, Fiuggi, ecc.]), prese poco prima del pasto, permette di lottare contro la tendenza alla renella acida; quando gli ammalati elimineranno calcoli in troppa quantità, saranno indicate le acque di Contrexéville, di Vittel, di Royat, di Capvern, di Baden-Baden. Le acque di Contrexéville, stimolanti, perfettamente tollerate dallo stomaco, possono essere ingerite alla dose di 2-3 litri al giorno. Questa cura, in apparenza semplice, non è però inoffensiva. Essa conviene senz'altro agli ammalati di renella propriamente detta, che hanno buone le funzioni digestive; il contrario è a dirsi per quelli che hanno dei calcoli della vescica, provocando essa frequenti contrazioni di questo serbatoio sopra i calcoli che questo contiene ed esponendo l'ammalato alle conseguenze di un'infiammazione. Le bevande abbondanti saranno parimenti nocive a coloro che siano affetti da malattie della prostata, perchè ne potrebbe derivare una ritenzione d'urina, seguìta da una cistite interminabile. Questi accidenti si osservano assai frequentemente in ammalati ritenuti affetti da renella, e che, o da sè stessi, o consigliati, si dirigono a stazioni d'acque nelle quali l'assorbimento di una gran massa liquida è ritenuto cosa indispensabile (Evian, Contrexéville).

In caso di renella debitamente constatata, i bagni minerali devono essere, per quanto è possibile, presi alla sorgente. Nei periodi intermedii si può fare uso di acque trasportate o di medicamenti capaci di ridurre in frammenti i calcoli, come i sali di litina e di soda; il carbonato di litina sarà preso alla dose di 30-60 centigrammi al giorno, il benzoato di soda in dose di 1-2 grammi; il bicarbonato di soda alla dose di 2-4 gr. e anche di più; non si deve però mai spingere l'amministrazione del bicarbonato di soda fino a rendere alcaline le urine, che conserverebbero tale proprietà, per quanto si conosce, per qualche tempo, anche quando l'uso del medicamento è sospeso. Bisogna ricorrere al bicarbonato di soda per impedire che si formino depositi, o che questi aumentino; non si deve mai cercare di ridiscioglierli (Bouchard). Se il limite di tolleranza del bicarbonato sodico venisse sorpassato, i fosfati terrosi si depositerebbero e si andrebbe così a contrastare i risultati che si cerca di ottenere.

Accidenti dovuti alla migrazione dei calcoli.

A. — Colica nefritica.

Talora gradatamente, ma quasi sempre d'un tratto, gli ammalati sentono all'addome un dolore lancinante, acutissimo; questo dolore a momenti si esacerba e diventa insopportabile. Partito dal fianco o dalla regione lombare e quasi sempre da una sola parte, esso s'irradia per la via più diretta seguendo il tragitto dell'uretere fino alla vescica, nel tempo stesso che si fa sentire all'inguine ed alla coscia corrispondente. L'arto inferiore della parte dolorosa è intormentito, lievemente contratto, agitato a quando a quando da tremori convulsivi nei muscoli. Nell'uomo il dolore s'estende al testicolo, il quale è retratto verso l'anello; questo fatto si rende più manifesto ad ogni parossismo. Il volto è pallido, coll'espressione d'un'angoscia indescrivibile, il corpo è scosso da violente contrazioni accompagnate da nausee e vomiti biliari abbondanti. All'acme della crisi gli ammalati non possono tenersi fermi, s'agitano senza

posa, alcuni si rotolano per terra (Grisolle). Durante i periodi di calma al contrario temono ogni più piccolo movimento.

Negli attacchi di media intensità, i pazienti indicano come sede iniziale del dolore un punto abbastanza preciso sul tragitto dell'uretere. Se la parte superiore del condotto è stata oltrepassata dal calcolo senza che il contatto ridestasse sofferenza alcuna, il punto è piuttosto vicino alla vescica. A misura che la crisi si prolunga, e nei grandi attacchi, l'ammalato è incapace di rispondere alle domande, che gli si rivolgono, tutto l'addome è doloroso e, in capo a poco tempo, si fa estremamente sensibile; la regione ipogastrica, il perineo, il retto sono ugualmente presi dalle irradiazioni del dolore.

Tali scosse, quando si ripetono, si fanno risentire sul sistema nervoso, producendo delirio negli adulti e convulsioni nei bambini; il polso si fa celere ed impercettibile, il corpo s'innonda di sudore, le estremità si raffreddano. Può comparire la cianosi e sopraggiungere la morte in seguito al prolungarsi della crisi, esito d'altronde affatto eccezionale e che non potrebbe osservarsi se non nei casi, nei quali ogni altro soccorso fosse mancato all'ammalato (Le Dentu). Un tale esito non è a temersi che nelle manifestazioni eccezionali della litiasi; ma qui, come nella colica epatica, il pericolo consiste non nella crisi in sè, ma nello stato anteriore del soggetto. Nei gottosi, nei diabetici e in tutti gli ammalati di cardiopatie o di affezioni renali antiche, una sincope od un accesso uremico possono porre fine all'attacco.

Il più spesso questi accidenti offrono un decorso continuo, persistono parecchie ore; spesso durano sino a ventiquattro, trentasei, quarantotto ore. Però i sintomi gravi diminuiscono a poco a poco, talvolta cessano d'un tratto, gli ammalati passano allora senza transizione dalle sofferenze più vive a uno stato di salute quasi perfetta (Grisolle). Gli attacchi prolungati lasciano come conseguenza un abbattimento profondo, l'addome resta sensibile e dolente e il ritorno allo stato di salute non si compie che dopo parecchi giorni.

Mentre si succedono questi fenomeni, le urine sono o totalmente sospese o notevolmente diminuite. Si sa oramai che nella maggior parte dei casi la sospensione totale delle urine deve essere attribuita a un'influenza riflessa sul rene della parte sana, il cui uretere è sede di contrazioni spasmodiche. Così si spiega come l'urina scoli soltanto goccia a goccia od in piccole quantità; queste emissioni sono accompagnate da premiti e tenesmo vescicale. Le urine sono talora torbide, muco-sanguinolente, ed indicano che l'ostruzione dell'uretere è stata momentaneamente tolta o che il rene del lato opposto è affetto esso pure da pielite o da ureterite. Quando l'anuria succede alla disuria, ciò dipende quasi sempre dall'arresto del calcolo e dall'ostruzione quasi completa dell'uretere della parte dolente, l'altro rene essendo distrutto. Si comprende che un tale risultato possa essere la conseguenza sia d'una ostruzione doppia degli ureteri, sia dell'obliterazione del condotto nella sua parte inferiore nel caso di rene unico. Tosto passata la crisi, il corso delle urine si ristabilisce; esse sono talvolta abbondantissime, trascinano nel loro passaggio il corpo del delitto e talvolta della renella accumulata nel bacinetto.

Raramente avviene di trovare il calcolo che fu la causa prima di tutti gli accidenti al momento stesso in cui essi finiscono. Il calcolo arrivato nella vescica, vi si può soffermare; occorre quindi qualche cura per non lasciarlo sfuggire nelle minzioni che seguono l'attacco. Se una sorveglianza attenta permette di credere che la concrezione sia rimasta nella vescica, si dovrà temere per l'avvenire lo sviluppo di una pietra. D'altra parte l'esplorazione bimanuale praticata a livello del rene permetterà talvolta di risvegliare una sensibilità

o un dolore, indicante che il calcolo non ha oltrepassato l'uretere e che è trattenuto nel bacinetto.

È questo un lato importante della litiasi renale, che osservazioni abbastanza numerose hanno potuto accertare. Un calcolo del bacinetto, una estremità del quale s'impegna nella parte superiore dell'infundibolo, può determinare violente contrazioni dell'uretere, con propagazione dell'onda spasmodica fino alla sua estremità, ma questi sforzi non raggiungono il loro fine. Le contrazioni dello strato muscolare hanno luogo tanto a livello del condotto quanto lungo il canale coledoco, dall'origine verso la terminazione con un vero movimento peristaltico. L'esperimento fisiologico ha confermato questi fatti; l'irritazione prodotta dai corpi stranieri nei due strati muscolari può produrre degli spasimi violentissimi e perfino la rottura delle pareti, quando siano assottigliate da una infiammazione o da una distensione pregresse.

La colica nefritica essendo uno spasmo d'origine riflessa può, secondo la forma del calcolo e la suscettibilità dell'ammalato, presentare grandissime differenze nell'intensità. Già più sopra, a proposito della renella, si è fatto cenno di attacchi deboli o rudimentali; la descrizione presente si applica alle forme più ordinarie. La situazione e la configurazione del calcolo hanno, come si capisce, un'influenza manifesta nella riproduzione delle crisi. Se un calcolo oblungo s'impegna nell'uretere nel senso del suo grande asse e determina una violenta contrazione, esso può, come nota Le Dentu, raddrizzandosi, venire espulso quasi senza ostacolo e con pochi dolori. Una concrezione rugosa in un certo tratto, liscia in altro punto, dice il medesimo autore, andrà accompagnata da analoghe variazioni nella violenza della reazione dolorosa, secondo che si metterà a contatto della mucosa coll'una o coll'altra delle sue parti. Infine un calcolo profondamente impegnato nell'infundibolo può creare un tale stato di cose, d'onde non si può uscire altrimenti che coll'esportazione del corpo straniero. Le crisi dolorose si ripetono, divengono subentranti; alla fine però si attenuano ed anche scompaiono, sebbene il calcolo sia tuttora impigliato. Le Dentu suppone che la contrattilità degli ureteri si esaurisca, e aggiunge essere questa la sola spiegazione plausibile che in questo caso si possa dare della cessazione dei dolori.

Le coliche ripetute sono più frequenti nell'uomo che nella donna; esse hanno sede un po' più spesso a sinistra che a destra e più raramente d'ambo i lati contemporaneamente (Durand-Fardel). Sono quasi sempre provocate, come i dolori vescicali dovuti alla presenza d'un calcolo, dalle marcie prolungate, dalle cavalcate, dai traballamenti di vetture, dai traumatismi alla regione lombare ed anche dalle esplorazioni mediche dirette a stabilire la diagnosi. " È molto raro che un ammalato che abbia sofferto un accesso di colica nefritica, non ne risenta qualche nuovo attacco dopo un tempo più o meno lungo. Spesso trascorre un gran numero d'anni, dieci, dodici, quindici, prima che si manifesti un nuovo accesso. Però in generale non si osservano intervalli così lunghi se non quando le concrezioni sono espulse dopo ciascun accesso, e quando non esiste nell'organismo una troppo grande tendenza a riprodurle „ (Grisolle).

A meno d'un cambiamento radicale delle abitudini, le ricadute sono frequenti (Le Dentu) e sopraggiungono talvolta ad intervalli molto brevi.

Quando il corpo straniero si sposta, ma continua a rimanere nel bacinetto, può, per l'addizione di nuovi strati, prendere dimensioni considerevoli. Le conseguenze lontane di questa ritenzione sono l'idronefrosi, e talvolta l'anuria calcolosa; in un'altra serie di casi, la pielite e la suppurazione cronica del

rene. Come accidente immediato, all'infuori della sincope o della siderazione nervosa associata alle convulsioni, bisogna ricordare, a titolo di eccezione, l'aborto osservato due volte nella stessa donna durante il decorso di un attacco di colica nefritica (G. Simon).

La *diagnosi della colica nefritica* non offre difficoltà serie quando questa nevralgia si presenta sotto la sua forma più comune. Ma se i dolori sono appena avvertiti o non occupano che una regione ristretta, solo un'esplorazione attenta permetterà di evitare l'errore. Si dovrà adunque esplorare l'uretere lungo il suo percorso ed assicurarsi che così procedendo non si risveglia alcuna sensazione penosa. Un calcolo ritenuto nel bacinetto, che non penetri nell'infundibolo, o che vi s'impegni appena per ritornare alla sua posizione di prima, può non causare che dolori vaghi di lombaggine o irradiazioni che ricordino le nevralgie ileo-lombari o lombo-addominali. Una volta che sia stata attirata l'attenzione su questa possibilità, l'esame delle urine, la determinazione precisa del dolore nelle masse muscolari o sul tragitto di certi nervi, condurrà alla diagnosi permettendo di escludere un'affezione delle vie urinarie.

Nella nevralgia lombo-addominale si ritrovano ordinariamente i punti lombare, iliaco, ipogastrico, inguinale; il punto posteriore occupa l'interstizio dei muscoli lungo dorsale e sacro-lombare; è più interno e nel tempo stesso più nettamente limitato che quello della litiasi situato all'infuori della massa sacro-lombare o sotto la dodicesima costa (Le Dentu).

La colica nefritica può anche essere accompagnata da dolori violenti da parte del fegato e simulare la colica epatica. Se la diagnosi non è fatta immediatamente, l'uscita di un calcolo nei giorni susseguenti all'attacco basterà per riferire il dolore alla sua vera causa. L'espulsione di un calcolo talvolta non avendo luogo, non si deve far troppo conto su questo segno rivelatore, tanto più che la colica nefritica e la colica epatica possono coincidere.

L'arresto momentaneo di un calcolo nel tratto inferiore dell'uretere suscita talvolta dei dolori limitati al piccolo bacino con qualche fitta da parte della vescica o dell'ano, che può simulare certi dolori uterini ed ovarici. Le coliche uterine sono, secondo Le Dentu, le più facili ad essere confuse, in causa della propagazione del dolore lungo il plesso utero-ovarico fino ai lombi; ma ordinariamente la sensazione dolorosa occupa i due lati dell'addome ed è massima dietro il pube. La difficoltà sarebbe maggiore per certe nevralgie ovariche, per le crisi di colica appendicolare e gli accessi dolorosi di salpingite cronica, se non soccorressero i dati anamnestici.

Ad un primo e violento attacco di colica nefritica, il medico può trovarsi nell'impossibilità di fissare il suo giudizio ed in obbligo di attendere una notevole modificazione nei sintomi per istabilire la sua diagnosi. Può allora succedere confusione colle più gravi affezioni intestinali, lo strozzamento interno, l'ernia strozzata, la peritonite da perforazione. È importante sin dal principio differenziare tutte queste malattie, poichè parecchie di esse richiedono un intervento chirurgico e possono averne vantaggio, mentre la colica nefritica nonostante le sue manifestazioni più spiccate, e salvo eccezioni, guarisce.

A fianco delle alterazioni dell'intestino, conviene segnalare le false coliche nefritiche, cioè tutte le nevralgie che si manifestano nella medesima regione, ma dovute ad un semplice disturbo nervoso. Le isteriche presentano talvolta attacchi di questo genere, ma in generale questi non sono limitati esattamente al tragitto dell'uretere e s'associano a crisi epatiche o ad altre crisi dolorose (Sydenham, Chopart, Boyer, Laboulbène, Le Dentu, Brault). È soprattutto nella

atassia locomotrice che si sono segnalate crisi violentissime (M. Raynaud) (1) con possibile emissione di urine tinte di sangue. La diagnosi di questi casi complessi si fonderà sulla conoscenza dei precedenti.

La *nefralgia* dovuta ai calcoli trattenuti è costante, sempre pronta ad esacerbarsi sotto l'influenza d'una fatica e spesso sproporzionatamente alla causa che la produce. La colica nefritica non è del resto unicamente la conseguenza dell'irritazione prodotta da un calcolo o dalla migrazione di questo calcolo dal rene nella vescica. Tutti i corpi stranieri in contatto colla mucosa dell'uretere possono dar luogo al medesimo complesso di sintomi. Non si deve adunque dimenticare che l'eliminazione delle idatidi e di altri parassiti, e il passaggio di coaguli sanguigni provocano contrazioni dolorose dell'uretere allo stesso modo che i calcoli o la renella. Le urine contengono sempre, in queste condizioni, i parassiti o i coaguli migratori.

Civiale, Bartolini, Brongniart, citano alcuni esempi di litiasi o di renella simulata.

B. — Pielite, pielonefrite.

In seguito agli attacchi *prolungati* di colica nefritica, quando l'espulsione del calcolo si è operata con difficoltà, a più forte ragione quando non ha avuto luogo, si vedono comparire fenomeni di reazione infiammatoria da parte dell'uretere e del bacinetto, più raramente da parte del rene.

Anatomia patologica. — La *pielite* può stabilirsi insidiosamente. Se l'ammalato viene a morte in conseguenza della sua affezione o di qualunque altra malattia accidentale, si trova, al dire di Rayer, nei calici e nel bacinetto allargati, rossi e vascolarizzati, una sabbia fine, il più spesso giallo-rossastra. Non è raro di riscontrare anche nel bacinetto e nell'uretere dei piccoli calcoli che ne restringono o ne otturano la cavità. In luogo di sabbia urica si ritrova talvolta, alla superficie delle stesse parti, un deposito bianco amorfo simile a creta temprata in acqua, formata solitamente da fosfato di calce. Questa sostanza è in quantità abbastanza considerevole per riempire insieme con un po' di pus il bacinetto disteso (Rayer). L'incrostazione delle pareti del bacinetto e dell'uretere non si produce che nelle pieliti croniche nelle quali i calcoli sono composti d'una miscela di fosfato ammonio-magnesiaco e di fosfato di calce.

La renella e i calcoli presentano tutte le forme e tutte le dimensioni; il loro numero è per così dire illimitato, tanto più grande quanto sono più piccoli. Le due caratteristiche che più giova ricordare sono quelle tratte dalla loro forma e dalla loro consistenza. Piccoli e lenticolari, talvolta arrotondati, piriformi od ovalari, sono talora lisci ed uniti, più raramente irregolari e moriformi. Nelle pieliti antiche occupano spesso la cavità di un calice, respingono all'infuori l'apice della piramide corrispondente; si vedono colla loro estremità sottile fare sporgenza nel bacinetto e mettersi in contatto col prolungamento di un calcolo sviluppato in un calice vicino. Generalmente la parte del calcolo in rapporto coll'estremità del calice è ristretta. In altri termini il calcolo situato all'interno del calice è collegato al calcolo del bacinetto per una porzione più sottile che si può chiamare *collo*. I calcoli rami-

(1) M. Raynaud, Des crises néphrétiques dans l'ataxie locomotrice progressive, 1876.

ficati, quale che ne sia del resto l'origine, presentano l'aspetto di rami di corallo le cui estremità siano rigonfiate e sormontate da faccette emisferiche. Queste faccette sono in rapporto colla sostanza del rene o articolate a concrezioni di minor volume.
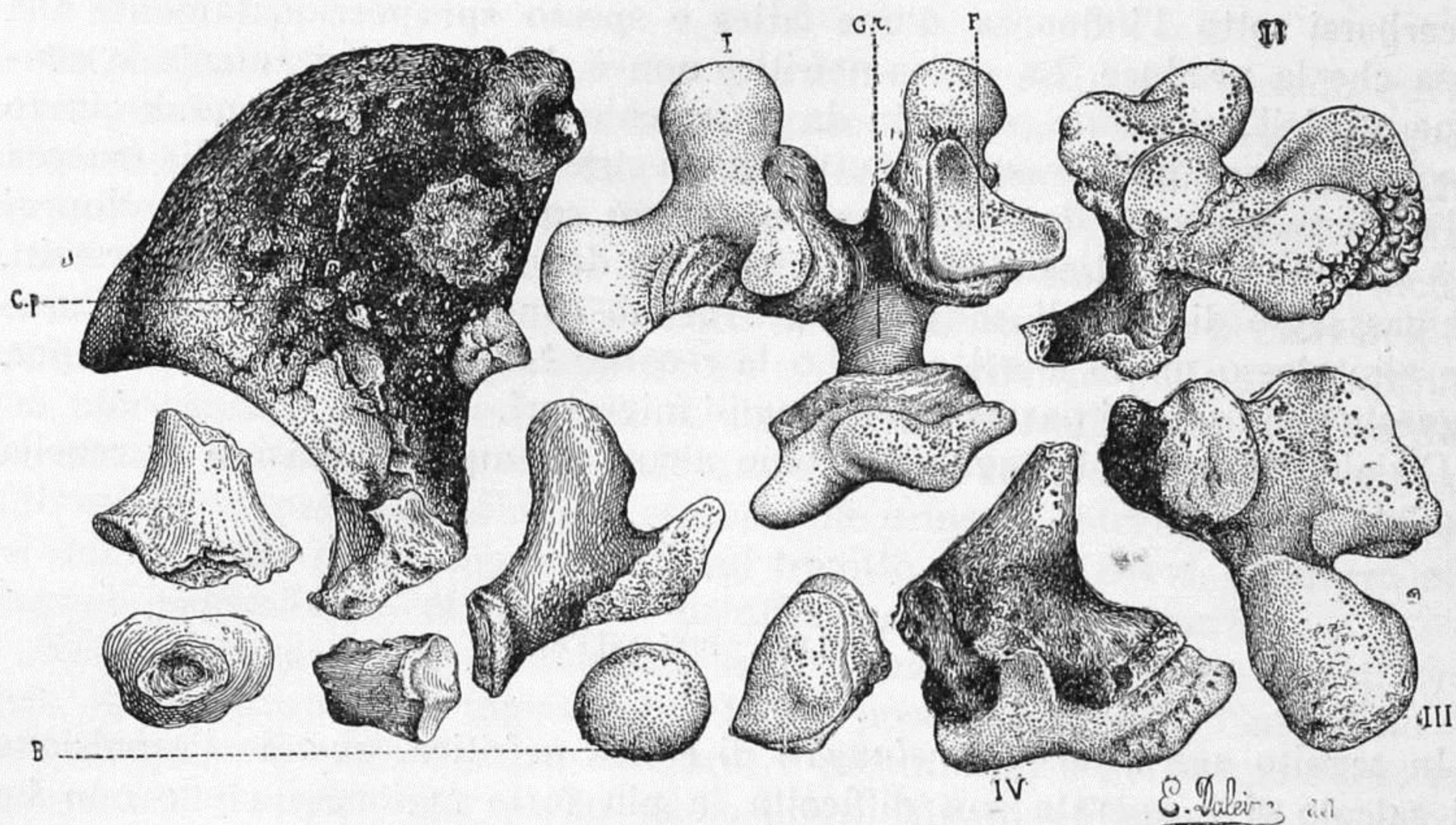
Fig. 26. — Calcoli provenienti da un solo rene.

Tutti erano duri e formati quasi esclusivamente di acido urico.

Cp, Calcolo voluminoso piriforme, di cui la punta rotta era diretta dalla parte dell'infundibulo dell'uretere.

I, II, III, IV, frammenti di uno stesso calcolo coralliforme, che si ruppe al momento dell'estrazione; il più grosso di questi frammenti rappresenta un calcolo ramificato C*r*. Quasi tutti questi calcoli terminano con estremità smussate o presentano delle faccette cupoliformi F che ricordano la disposizione delle faccette articolari delle articolazioni. L'analogia è ancora più spiccata quando si vedono in contatto con queste depressioni dei piccoli calcoli articolati B.

Al disopra dei calcoli contenuti nei calici distesi i tubi renali contengono degli ammassi di calcoletti e di renella, le cui traccie si possono seguire fino dentro la sostanza corticale (Rayer, Rendu). Questi depositi sono affatto diversi dalle concrezioni di urato di soda.

Al posto dei calcoli ramificati e coralliformi si è trovato il bacinetto intieramente occupato da un voluminoso calcolo piriforme o triangolare presentante una delle sue estremità terminata da un prolungamento impegnato nell'infundibolo. Lo stato della mucosa del bacinetto e dell'uretere in rapporto con queste concrezioni dipende dall'acutezza e dalla durata del processo infiammatorio; vi si riscontrano per conseguenza tutti i gradi della pielite semplice congestizia ed essudativa, della pielite suppurata, della pielite cronica con dilatazione e indurimento delle pareti. La fortissima congestione, susseguita da emorragia e per conseguenza da ematuria, proviene nella maggioranza dei casi dall'irritazione prodotta da un calcolo troppo voluminoso o molto irregolare contro cui si sono esaurite le contrazioni del bacinetto e dell'uretere; la mucosa d'un rosso vinoso estremamente vascolarizzato presenta delle macchie ecchimotiche e delle infiltrazioni sanguigne. Questa disposizione non si riscontra soltanto nella pielite acuta, ma sopraggiunge anche accidentalmente nel decorso delle pieliti croniche.

Nelle forme più rapide della pielite la mucosa del bacinetto è cedevole e liscia. Se l'infiammazione si ripete, la superficie prende un aspetto tomentoso

e scabro, la cavità contiene del muco-pus o del pus genuino misto talora a una piccola quantità di sangue. Quando la suppurazione è decisamente in atto, le pareti del bacinetto sono infiltrate ed il rene presenta lesioni dello stesso ordine.

Gli *ascessi* che si trovano nei reni sono talvolta piccoli e globulosi, talvolta sviluppati in lunghezza secondo la direzione dei tubi retti; i primi sono numerosi nella sostanza corticale e nella limitante, i secondi nella sostanza midollare. La forma particolare che questi ascessi presentano dipende infatti dal meccanismo che presiede alla loro formazione. A livello delle piramidi i focolai purulenti succedono ad una invasione microbica, che risale il corso dell'urina e segue esattamente il tragitto dei tubi retti e collettori; è questa la nefrite *canalicolare*, *raggiata* o *raggiante*, caratterizzata ad occhio nudo da quelle strie giallastre che designano e rivelano la direzione dei canali escretori (Klebs, Jean, Bazy, Barrette).

Fig. 27. — Pielite ecchimotica con distensione considerevole dei calici e del bacinetto. Il bacinetto ed i calici erano distesi da un liquido purulento brunastro; la loro superficie presentava un gran numero di ecchimosi.

Questo pezzo fu tolto da un uomo morto di colèra in poche ore; l'affezione renale non era stata sospettata.

A, vasi.
C, C, calici distesi.
T, trabecola separante le due depressioni.
E, E, ecchimosi.

Da Rayer, atlante tavola XV, fig. 1.

Nella corteccia del rene gli ascessi propagati dalla nefrite ascendente assumono sempre la forma rotonda e globulosa; per questo non si può a tutta prima differenziarli dagli ascessi embolici consecutivi all'infezione del sangue. Per istudiare lo sviluppo di questi ultimi, bisogna esaminarli sul rene della parte opposta dove si riscontrano spesso al loro inizio; sono piccole pustole giallastre sporgenti sotto la capsula, contenenti una o due goccidine di pus; questi focolai purulenti sono circondati da una zona rossastra molto vascolarizzata. Rassomigliano adunque in ogni punto agli ascessi sviluppati nei reni nel corso di piemie chirurgiche e da causa interna; questi però, quando sono voluminosi, hanno talvolta la disposizione cuneiforme o conica degli infarti. Un fatto importante, messo in rilievo dai lavori più moderni, è che il rene corrispondente alla pielonefrite può presentare le due varietà di ascessi, ascendenti ed embolici, dimostrando così che a partire da un certo periodo le pielonefriti suppurate si complicano con una vera infezione del sangue. Le uretero-pieliti sperimentali riproducono queste due varietà di lesioni (Albarran) (1).

(1) J. Albarran, Étude sur le rein des urinaires; Thèse de Paris, 1889.

Il processo suppurativo raggiunge talvolta una gravezza considerevole, produce gangrena e distruzione delle piramidi, ascessi confluenti contenenti un liquido putrilaginoso con un odore di urina guasta. Tali complicazioni si osservano raramente nei reni dei calcolosi, molto più frequentemente nei reni delle persone affette da restringimento d'antica data dell'uretra, da ipertrofia della prostata con cistite consecutiva, da tumori del basso fondo della vescica o del collo dell'utero.

In tutti questi casi il meccanismo dell'infezione è lo stesso; bisogna che le urine sieno stagnanti e che i microrganismi che penetrano nella vescica risalgano sino al rene. Già da parecchi anni si intravvede quale parte abbiano i batterii nella genesi degli accidenti pio-settici che complicano tanto frequentemente le affezioni delle vie urinarie. Dopo le ricerche di Pasteur sulla fermentazione delle urine (1859), Klebs, Traube (1866), Lancereaux (1876), rilevano la presenza di batterii nel rene, Virchow descrive una nefrite canalicolare parassitaria, Nygkamp pubblica tre casi in cui si erano osservati ammassi di microbii nei canalicoli soli. Numerose osservazioni fatte da Marcus Beck (1883), Cornil e Babès, Aufrecht, Stevens, Cornil e Doyen, Piccini, dimostrano la presenza dei batterii nelle sezioni.

Guiard (1883), Zemblinoff, stabiliscono la possibilità dell'ascensione dei parassiti dalla vescica fino al rene, ma il primo non trae nessuna deduzione teorica da questo reperto. Lépine e Roux, Barette (1), Bumm, ritornano sulla questione della migrazione di parassiti dal basso all'alto. Nel 1866 Clado trova nelle urine degli ammalati di cistite il *batterio settico;* l'anno dopo Hallé rinviene nelle urine e negli ascessi del rene d'un ammalato morto d'infezione urinaria un nuovo batterio, senza supporre che esso abbia la minima analogia con quello precedentemente isolato da Clado; perciò l'anno seguente egli lo chiama con Albarran *batterio piogene.* Le ricerche continuate in seguito hanno dimostrato l'identità di questi due batterii, che si trovano nella maggior parte delle nefriti ascendenti, sia isolati sia associati ad altri microrganismi. Ma d'altra parte i lavori di Achard e Renault, Reblaud e Krogius di Helsingfors stabiliscono che il batterio piogene ha le stesse proprietà che il comune batterio del colon di Escherich. Sebbene un simile argomento si presti a molte controversie, per la rapidità colla quale il *bacillus coli communis* si diffonde negli organi dopo la morte, è però accertato che il batterio piogene si trova frequentemente nelle urine durante la vita e che una volta era stato constatato anche nel sangue da Albarran e Hartmann. Secondo Hallé (2), i microbii dei quali è ben provata ormai la proprietà infettiva generale, nella produzione dell'infezione urinaria, sono per ordine: il batterio piogene, lo stafilococco e lo streptococco piogene, l'*urobacillus liquefaciens* di Krogius; le specie descritte da Doyen e Rosving di Copenaghen avrebbero una importanza problematica.

Quali che siano gli agenti infettanti dai quali dipendono le diverse modalità dell'infezione urinaria ecco come va intesa la loro azione. Tutti penetrano nella vescica, introdotti o colla sonda o con qualunque altro strumento d'esplorazione; talvolta pare s'introducano spontaneamente. Se la vescica ad ogni minzione si svuota sì che non rimanga residuo liquido, i batterii vengono tosto eliminati; il pericolo comincia dal momento in cui la vescica si svuota incompletamente e soprattutto quando le vie urinarie si lasciano dilatare (restringimento dell'uretra, ipertrofia prostatica, lesioni organiche dell'uretere e del

(1) Barette, Des néphrites infectieuses au point de vue chirurgical. Th. d'agrég., 1886.
(2) Hallé, De l'infection urinaire, in *Ann. des mal. des org. gén.-ur.*, 1892.

bacinetto). I microbii allora si moltiplicano nell'urina, ancorchè spesso essa conservi la propria acidità (Hallé), risalgono verso il rene, poi quando le superficie in contatto presentano soluzioni di continuità, irrompono nel sangue e determinano, secondo la loro virulenza e lo stato di ricettività dell'ammalato, fenomeni d'infezione leggeri, gravi o mortali. Nei casi di media intensità si vedono prodursi degli ascessi embolici nei due reni colle differenti varietà di nefrite congestizia, emorragica, suppurata, diffusa. Quando al ristagno delle urine infette si aggiungono condizioni speciali di retrodilatazione, gli agenti patogeni e i loro prodotti vengono assorbiti sotto pressione, donde un vero avvelenamento che viene ad aggiungersi ai fenomeni infettivi propriamente detti.

Tutti questi fatti confermano l'opinione espressa da Velpeau (1840) il quale tentava spiegare la febbre urinosa attribuendola al passaggio nel sangue di certi principii dell'urina alterata. In somma le nefriti ascendenti sono vere nefriti infettive allo stesso modo che le nefriti consecutive alle suppurazioni delle piaghe od alle infezioni secondarie di malattie generali. Tuttavia nella massima parte delle piemie, gli ascessi sparsi del rene entrano solo per una piccola parte nell'infezione generale, mentre nelle pielonefriti i batterii vivono come parassiti nel rene, come vivono in un ascesso o in un flemmone, fino a tanto che determineranno essi stessi una setticemia mortale.

In un'altra serie di casi mancano i fenomeni infiammatorii, ma all'autopsia il rene può trovarsi notevolmente diminuito di volume; questo dipende dal fatto che il bacinetto contiene da lungo tempo dei calcoli voluminosi.

Le lesioni d'atrofia eccentrica sono inseparabili da quelle di pielite cronica con inspessimento e indurimento delle pareti. La loro storia si riconnette quasi interamente coll'idronefrosi, in cui le lesioni infiammatorie propriamente dette sono spesso ben poco sviluppate, mentre predominano gli effetti della distensione. D'altra parte si capisce che queste lesioni possano essere associate, sebbene prodotte con un meccanismo affatto diverso. Assai frequentemente avviene di vedere l'uretere indurito, inspessito, colla mucosa rammollita od esulcerata. Se la pielite suppurata si prolunga, cioè non determina accidenti uremici o piosettici mortali, alcuni punti del bacinetto infiammato possono, sotto l'influenza del lungo contatto dei calcoli, presentare le fasi successive d'un processo ulcerativo che mette capo a perforazione con infiltrazioni purulente e ascessi perinefritici. Rayer ha potuto descrivere delle fistole renali lombari, inguinali, gastriche (caso dubbio di Rivière); Le Dentu riferisce dopo di lui tre osservazioni dimostrative di Marquezy (1), Morris e Chadwick; duodenali (Campaignac); coliche (colon ascendente, trasverso e discendente); rettali (Cruveilhier); peritoneali, polmonari (quattro osservazioni di Rayer e di Lenepveu). Questi accidenti si osservano solo quando il pus non può essere facilmente espulso. Si ha talvolta obliterazione completa dell'uretere, talvolta restringimento molto forte di questo condotto con modificazioni profonde nel suo lume e nella sua direzione che di rettilinea si fa sinuosa e moniliforme. Il pus accumulato nelle porzioni distese del canale tende, pel suo proprio peso, a modificarne le curvature, e con ciò ostacola l'espulsione dei prodotti secreti. Hallé (2) ha trattato a lungo degli stringimenti valvolari aventi sede abituale all'origine superiore del bacinetto e nel segmento dell'uretere più vicino alla vescica. Queste lesioni si riscontrano in tutta la serie delle uretero-pieliti, qualunque ne sia l'origine.

---

(1) Marquezy, Des fistules rénales; Thèse de Paris, 1856.
(2) N. Hallé, Urétérites et pyélites; Thèse de Paris, 1887.

A livello delle ripiegature valvolari l'uretere ha subìto delle inflessioni, ed il microscopio permette di riconoscervi delle fibre muscolari in gran numero. Noi crediamo che questi sollevamenti della mucosa siano da considerarsi come porzioni intatte e che nell'intervallo di queste ripiegature la parete dell'uretere, assottigliata in seguito ad una infiammazione distruttiva, non contenga più fibre liscie. Queste ureteriti con dilatazione e restringimento valvolare sono soprattutto frequenti nelle infiammazioni ascendenti consecutive ai restringimenti dell'uretra, alle cistiti dei prostatici ed alle cistiti blenorragiche. L'*ureterite sclerosa con periureterite* accennata da Hallé si manifesta obbiettivamente coll'inspessimento delle pareti ed il restringimento annulare del condotto per una certa estensione. Questa seconda varietà si incontra più frequentemente che la prima come complicazione della litiasi urinaria.

Alla superficie della mucosa del bacinetto fortemente vascolarizzata, si trovano talvolta disseminate tante piccole vescicole trasparenti, simili a *sudamina*, del volume di una testa di spillo, contenenti un liquido acquoso (Rayer, Le Dentu); si tratta probabilmente di dilatazioni ghiandolari corrispondenti alle normali cavità a fondo cieco descritte da Egli ed Hamburger.

Sintomi. — Assistiamo raramente allo svolgersi di una pielite acuta senza che l'attenzione sia stata richiamata sul rene, sulla vescica o sull'uretere. Però, in seguito ad una colica nefritica, si è visto in alcuni ammalati comparire uno stato febbrile intenso con brividi, cefalalgia, nausee e vomiti, dolori a livello dei lombi, stato tifoide inquietante. In tal caso i reni, aumentati di volume, sono dolenti alla pressione, le urine si fanno rare, torbide e sanguinolente; tutti questi fenomeni si calmano ordinariamente in capo a pochi giorni; l'esplorazione dimostra la presenza del calcolo sino allora non avvertito.

Nell'ordine comune dei segni rivelativi di una pielite, si constatano prima di tutto le modificazioni delle urine. Quasi sempre abbondanti, eccetto negli ultimi periodi della malattia, o quando sopraggiungono complicazioni, le urine non presentano mai la loro limpidezza normale; hanno perduto la loro trasparenza, sono torbide, e col raffreddamento lasciano depositare una densa nube di una sostanza considerata come mucosa (Rayer). Ben tosto il deposito urinario diviene affatto purulento, le urine al momento della loro emissione hanno già l'aspetto biancastro, lattescente della *poliuria torbida* successiva alla *poliuria limpida* (Ultzmann, Guyon). Quasi sempre conservano la loro acidità, a meno che nel tempo stesso vi sia un'infiammazione della vescica ed una ureterite ascendente (Ultzmann) che le rendano alcaline. Tenute in riposo non riacquistano la loro limpidezza, ma lo strato di pus situato alla parte inferiore del liquido si fa più apparente.

Il sedimento è composto di pus e di sali precipitati al momento del raffreddamento; la colorazione è bianco-lattea o bianca leggermente verdognola; l'abbondanza del pus varia ad ogni emissione e da un giorno all'altro. Durante le esacerbazioni lo strato inferiore aumenta di molto, a meno che non iscompaia completamente. È questo allora un sintoma grave, il quale indica che la secrezione purulenta continua, ma che il liquido non trova più la via di uscita. Le urine sono talora sanguinolente; l'emissione di sangue può essere il sintoma iniziale della malattia, soprattutto quando i bacinetti di ambo i lati contengono dei calcoli (Rayer).

Il *dolore renale* è generalmente aumentato dal decubito sul ventre e sul fianco opposto a quello del rene ammalato. La stazione eretta prolungata, gli sforzi di defecazione, la tosse, lo starnuto, una profonda inspirazione, talora

il calore del letto, producono gli stessi effetti. Tuttavia il dolore può essere leggero anche quando esistono uno o più calcoli nel bacinetto o nei calici (Rayer). Spesso si vedono anche sopravvenire brividi irregolari, che aumentano verso sera e si ripetono con frequenza soprattutto dopo i pasti. Gli ammalati di Rayer provano nella regione dei reni diverse sensazioni morbose, un senso di pulsazione, di contrattura e di tensione, talora anche di freddo che si prolunga spesso nell'arto corrispondente. " Infine, ad intervalli più o meno lunghi, gli ammalati provano delle esacerbazioni principalmente caratterizzate da un aumento dei dolori renali, dalla diminuzione o dalla cessazione dell'escrezione dell'urina, da conati di vomito e da vomiti, da febbre con lingua secca, ecc. Quando la malattia termina colla morte, i vomiti continuano, il polso si indebolisce sempre più; le membra si raffreddano. Al contrario la cessazione dei vomiti e la diminuzione nei dolori renali, insieme con una prostrazione meno forte e col ristabilirsi dell'escrezione dell'urina, indicano che all'attacco seguirà una specie di convalescenza; ma gli accidenti si ripeteranno inevitabilmente più tardi e finiranno per condurre a morte ".

Tale è in fatto il ciclo ordinario di queste pieliti con ritenzione purulenta, di queste *pionefrosi*, come si possono chiamare. Gli accidenti a cui soccombono gli ammalati sono quelli che caratterizzano le pio-setticemie: è questo un pericolo che si può attualmente allontanare, poichè la nefrotomia è un'operazione comune.

Prima d'arrivare a quest'ultimo grado e di produrre accidenti tanto gravi, la malattia si manifesta ordinariamente con segni fisici di facile apprezzamento. Si trova ad uno dei fianchi un tumore bernoccoluto, talvolta fluttuante, quando la distensione è molto accentuata e il rene si è portato verso la parete addominale. Questo aumento di volume è dovuto all'accumulo di pus nella cavità del bacinetto e nei calici distesi. La quantità di materia purulenta contenuta nella sacca varia da qualche centigrammo a più litri. In quest'ultimo caso la sacca è sempre plurilobata e riesce facile rilevarne la fluttuazione. Un tale sviluppo del bacinetto è accompagnato da una deformazione del fianco e della regione lombare riconoscibile all'ispezione. La percussione a livello del tumore dà un suono ottuso in tutta la sua estensione, differente a destra ed a sinistra, secondo le indicazioni che abbiamo posto a proposito dei tumori solidi del rene. Se la tumefazione del rene è eccessiva, e se l'organo ha contratto aderenze colla faccia inferiore del fegato, la sola esplorazione fisica non potrà sempre permettere di precisare a quale dei due organi appartenga la sacca fluttuante. I disturbi funzionali potranno dissipare ogni incertezza; di più l'esplorazione bimanuale praticata nel seno costo-vertebrale è generalmente dolorosa.

Al grado medio di distensione, si osservano frequentemente variazioni del tumore; si assiste alla diminuzione progressiva, talvolta rapidissima, della sacca idronefrotica; dall'oggi al domani ogni tumefazione è scomparsa.

La diminuzione del tumore coincide con un aumento del pus nell'urina; il suo maggiore sviluppo colle esacerbazioni febbrili e coi fenomeni piosettici, dei quali abbiamo già fatto cenno. Le variazioni nello spessore del sedimento non corrispondono sempre a modificazioni notevoli nello stato generale. Si può osservare, nella pielite calcolosa, dell'urina molto carica di pus e di sangue a una certa ora della giornata, poi più tardi, nella stessa persona, dell'urina chiara e limpida; il quale fatto non può spiegarsi se non supponendo che l'urina versata nella vescica provenga alternativamente dal rene ammalato e dal rene sano (Rayer).

Le inflessioni dell'uretere, le condizioni sempre mutabili del modo di deflusso attraverso il condotto, in seguito alla sua momentanea obliterazione prodotta da un calcolo che formi valvola o un frammento di membrana la cui eliminazione si operi lentamente, spiegano queste alternanze. Ma sopraggiunge sempre un periodo in cui la interruzione si fa definitiva, accompagnandosi con le più gravi complicazioni. Le Dentu dice d'aver raccolto parecchie osservazioni di casi di pionefrosi terminate in guarigione spontanea, senza cura chirurgica.

Diagnosi. — È sempre facile stabilire la diagnosi d'una pielite acuta consecutiva a una colica nefritica, anche quando è preceduta o accompagnata da una leggera ematuria. In presenza d'un dolore insorto bruscamente in corrispondenza della regione lombare, l'esitazione non potrebbe durare a lungo, perchè l'esame diretto e l'anamnesi verranno spesso a giustificare la presunzione d'un calcolo.

Si tratta in tal caso di pieliti primitive, di durata assai breve, d'altronde non gravi. Riconoscere la pielonefrite purulenta è meno facile, perchè essa può confondersi con un'affezione delle vie urinarie inferiori, e, quando è accertato che la suppurazione proviene dal bacinetto, non è sempre possibile dire se sia stata provocata da un calcolo, da parassiti, o da una causa puramente accidentale.

Quando si rileva che delle urine sono purulente, sarà adunque prima cura accertarsi che non esista alcuna lesione pregressa nè attuale dell'uretra (restringimento), della prostata, ed in modo particolare della vescica. I sintomi della cistite acuta sono abbastanza spiccati per non rimanere lungo tempo inosservati; in caso di cistite cronica il pus non forma un deposito così omogeneo come nelle pieliti; esso è formato da fiocchi quasi sempre vischiosi, nello stesso tempo che le urine mandano un odore ammoniacale. Nelle pieliti consecutive alla litiasi renale questo odore manca quasi sempre; quando si sviluppa ciò vuol dire che la cistite è venuta a complicare la pielite e che ne è conseguita un'ureterite ascendente. D'altra parte la pielite consecutiva a una cistite, sia quest'ultima causata primitivamente da blenorragia, da restringimento uretrale, da ipertrofia prostatica, da antico calcolo vescicale, o da qualunque altra causa, non ha caratteri che la distinguano dalla pielite calcolosa, dalla quale si distingue unicamente per la sua eziologia, di cui si ritrova la traccia negli antecedenti.

È impossibile diagnosticare una pielite accidentale senza la conoscenza di un'ematuria o d'un traumatismo precedente; è impossibile riconoscere una pielite parassitaria alla sola ispezione del rene, quasi sempre voluminoso, talvolta bernoccoluto e fluttuante, se nel pus non vi sono idatidi libere. La presenza di questi parassiti nell'urina non indica che il tumore primitivo sia nel rene; Rayer cita dei casi in cui cisti idatidee dell'addome s'erano aperte ora negli ureteri e nella vescica, ora contemporaneamente nelle vie urinarie e nell'intestino.

Eccezionalmente il pus proviene da raccolte purulente perirenali formatesi attorno all'intestino (cieco ed appendice, psoas) o anche da ascessi per congestione derivanti dalla colonna vertebrale e dalle ossa del bacino. Il pus proveniente da ascessi in contatto coll'intestino, offre quasi costantemente un odore tutt'affatto particolare. Questi ascessi si fanno assai frequentemente la via verso l'esterno e si aprono talora sui fianchi, talora posteriormente. Gli ascessi intestinali lasciano sfuggire insieme a gas fetidi dei resti di materie

fecali. Le raccolte purulente d'origine renale inoltre contengono spesso o dell'urea o dei sali simili a quelli che si trovano nell'urina, della renella ed anche dei calcoli. Si comprende con quale cura convenga esplorare la regione renale per eliminare tutte queste cause d'errore.

La ritenzione momentanea o permanente di pus nel bacinetto non ha luogo senza che ne derivi un dolore più o meno vivo in corrispondenza dei lombi, delle fitte dolorose insorgenti a crisi nella direzione degli ureteri, uno stato di malessere con inappetenza, dei brividi con elevazione intermittente della temperatura vespertina. Questi sintomi riuniti permettono, quando non si è assistito all'inizio dei fenomeni, di diagnosticare una pielite con ritenzione e non una idronefrosi, perchè in quest'ultima la deformazione del rene, identica a quella della pionefrosi, si compie insidiosamente senza febbre nè dolore.

La pionefrosi senza uscita di materia purulenta all'esterno può essere confusa con tutti i tumori fluttuanti della regione renale, colle cisti suppurate del rene, con quelle del fegato, con certe raccolte provenienti dagli annessi dell'utero e che hanno contratto aderenze colle parti laterali a livello dei fianchi. Rayer cita, come fatti fra i più rari, degli aneurismi dell'aorta addominale, e certi casi di gravidanza estrauterina. Infine conviene ricordare che un ammalato può presentare lo sviluppo completo dell'uretero-pielite ascendente anche con un tumore renale senza che questo tumore sia pionefritico. Si tratta d'un *fibro-lipoma renale* consecutivo all'obliterazione dell'uretere ed all'atrofia quasi totale del rene (Rayer, Godard, Hallé, Clado).

C. Degli effetti meccanici della litiasi renale. — Idronefrosi. Atrofia del rene. — Anuria.

Accanto agli accidenti nervosi causati dalla presenza di calcoli, ed all'infiammazione delle vie urinarie provocata dal loro contatto, vi ha tutta una serie di fenomeni talora lievi, ma talvolta estremamente gravi, dovuti ad una ostruzione meccanica degli ureteri e capaci di condurre a morte in pochi giorni per anuria.

Nella maggior parte dei casi le lesioni non superano quelle dell'idronefrosi limitata ad un solo rene, oppure molto sviluppata da una parte ed appena accennata dall'altra. Chi legga i trattati e le tesi più recenti su tale argomento, crederebbe che l'idea di idronefrosi, cioè di una distensione del bacinetto e dei reni senza stato infiammatorio propriamente detto, sia una cosa rara. Si potrà giudicare che ciò non è dalla citazione seguente di Rayer (1): " Quando l'urina s'accumula lentamente nei reni, per causa d'un ostacolo che si frappone al suo passaggio nella vescica o alla sua espulsione all'esterno, sia per la presenza di un corpo straniero, sia per un vizio di conformazione, avviene talvolta che i calici ed i bacinetti si dilatino senza che le loro pareti s'infiammino sensibilmente. Queste raccolte, più o meno considerevoli per quantità, d'un liquido primitivamente urinoso e più tardi di apparenza sierosa, nel bacinetto e nei calici distesi e non infiammati, sono state designate sotto il nome di *idropisie del rene* (*hydrorénale distension*).

" Corpi stranieri, liberi nella cavità dei condotti uriniferi (calcoli, idatidi); l'inspessimento o la tumefazione delle pareti di questi condotti; tumori sporgenti nel loro interno; briglie vascolari; l'obliterazione o il restringimento organico

(1) Rayer, t. III, p. 476 e seg. Hydronéphrose.

di questi canali; tumori o briglie situate lungo il suo tragitto, od altre disposizioni anormali delle parti vicine; la ritenzione prolungata ed abituale della urina nella vescica, e tutte le cause che possono produrla; infine tutto quanto possa impedire il passaggio dell'urina dai calici nel bacinetto, dal bacinetto nell'uretere, dall'uretere nella vescica, dando luogo ad una ritenzione completa od incompleta dell'urina in uno dei reni od in entrambi, tutti questi stati, dico, possono produrre lo sviluppo d'una idronefrosi *parziale o generale*, d'uno di questi due organi o d'entrambi „.

Ecco dimostrata la deformazione del bacinetto e dei reni da ostacolo, il liquido essendo primitivamente urinoso, e, secondo l'espressione moderna, asettico. L'idronefrosi non si presenta sempre collo stesso aspetto, perchè le condizioni determinanti questa affezione modificano il rene in modo diverso; si sa ancora che il liquido ritenuto subisce importantissime modificazioni.

In generale la distensione del rene, nell'obliterazione del bacinetto per calcolo, è di medio grado, e non raggiunge la grossezza che si osserva nelle obliterazioni e nelle compressioni dell'uretere alla sua parte inferiore, per la presenza d'un tumore (cancro dell'utero), d'una briglia cicatriziale, o anche di piccoli calcoletti situati nell'ultima porzione dell'uretere, come è rappresentato nella tavola V della tesi di Hallé. Sia dovuta la ritenzione dell'urina ad un restringimento dell'uretere nella sua parte superiore per la presenza d'un calcolo impigliato o ad un'infiammazione obliterante, gli effetti della distensione si fanno dapprincipio sentire sui calici e sull'apice delle piramidi, la cui estremità si smussa. Siccome la compressione non si esercita colla stessa forza su tutti i punti

E. Daleine del.

Fig. 28.
Rene d'adulto, atrofizzato dalla scissura verso il margine convesso, e presentante alla superficie un gran numero di gavoccioli sui quali spiccano dei vasi a stella. Il bacinetto dilatato forma un tumore globuloso, al davanti del quale passavano la vena renale e le sue ramificazioni. L'uretere era compresso da un tumore situato presso il distretto superiore del bacino. Da Rayer, atlante, tavola XXII, fig. 4.

È un esempio d'idronefrosi che affetta specialmente il bacinetto; al grado più elevato tutto il rene si trova trasformato in una sacca fluttuante, moltiloculare, di cui la figura di Rayer, atlante, tavola XXI, fig. 1, dà un'idea esattissima.

contemporaneamente, può risultarne la disposizione che Rayer designa col nome di *idronefrosi parziale*, e della quale dà un esempio molto chiaro nel suo atlante.

Nei casi di estrema distensione, la sostanza renale ricacciata alla periferia, circonda il bacinetto e i calici, riducendoli a una membrana, in certi punti così sottile che ogni traccia di rene è scomparsa. In altri punti la parete è ancora abbastanza spessa, 2 o 3 millimetri, ma è biancastra, madreperlacea, dura, e non presenta più nessun segno di sostanza renale. Al grado medio di distensione la superficie è liscia; al grado più elevato è deformata da sporgenze e da rigonfiamenti globulosi fluttuanti, corrispondenti ai punti più distesi. Da parte del bacinetto la membrana è unita e si continua senza demarcazione colle depressioni che occupano il posto dei calici, cosicchè è facile convincersi che l'urina accumulandosi, non ha fatto altro che distendere le cavità naturali dei calici senza determinare alcuna rottura della sostanza renale. L'atrofia e la scomparsa progressiva della ghiandola si spiegano con una pressione eccentrica, il cui massimo sforzo corrisponde alle piramidi, ed il più debole ai prolungamenti interpiramidali formati dalle colonne di Bertin.

Avviene diversamente se l'idronefrosi si trasforma in pionefrosi, ma già a primo aspetto questo modo particolare di distensione si differenzia dalle caverne ed anfrattuosità irregolari dipendenti da ascessi primitivamente sviluppatisi nel rene, e secondariamente aperti nel bacinetto. D'altra parte i focolai tubercolari, anche i più detersi, presentano costantemente, oltre le alterazioni di vicinanza della sostanza renale, dei tramezzi frastagliati dei quali non si trova mai il corrispondente nelle idronefrosi propriamente dette.

Senza parlare di queste complicazioni possibili, l'idronefrosi calcolosa è talvolta accompagnata da alterazioni particolari del bacinetto, che mancano quando l'ostacolo al corso dell'urina ha sede nel segmento inferiore dell'uretere. Nel primo caso infatti il bacinetto contiene talvolta dei grossi calcoli ramificati, coralliformi, le cui ramificazioni penetrano nei calici e determinano l'usura progressiva e completa delle parti del rene che si trovano vicine. Il contatto di queste parti dure la cui massa aumenta incessantemente per continuata apposizione di depositi salini, contribuisce a completare l'atrofia del rene con un meccanismo meno regolare.

Il risultato costante di questa doppia azione, o della retrodilatazione semplice, è l'atrofia eccentrica del rene, il cui volume apparente può essere conservato e che, visto dall'esterno, può anche sembrare di dimensioni superiori alla norma. Per ispiegare questo complesso di lesioni, non fa d'uopo invocare lo sviluppo di una nefrite ascendente secondo la direzione dei tubi con partecipazione del labirinto. Nei casi più favorevoli allo studio, si riconoscerà che le alterazioni sono all'inizio e per lungo tempo limitate all'apice d'una piramide, molto più pronunziate a questo livello che in qualsiasi altro punto, sebbene manifestamente la sostanza corticale sia per gran tempo al riparo dal processo distruttivo. Quando a questa azione puramente meccanica viene ad aggiungersi un elemento infiammatorio, le lesioni si estendono lungo i tubi, ma conservano sempre un predominio spiccato nelle parti immediatamente in contatto coi calici distesi.

Si è però sostenuto che l'idronefrosi pura consecutiva alla litiasi renale è rara. Il bacinetto conterrebbe, non già un'urina trasparente, ma un liquido leggermente torbido o siero-purulento. Questa trasformazione si incontrerebbe molto spesso anche nelle idronefrosi consecutive ai restringimenti dell'uretere nella sua parte inferiore. Ma, come nota Rayer, si rileverà che queste

modificazioni dell'urina sono leggere e che spesso non si producono che ad un periodo già avanzato della litiasi renale. Si può trarne la conclusione che l'idronefrosi ha *preceduto di molto* la comparsa delle urine torbide o purulente, e che le lesioni del rene portano ancora il carattere di alterazioni consecutive a una retrodilatazione semplice.

Altrove insistemmo (1) sul meccanismo che presiede allo sviluppo delle lesioni renali in queste condizioni, e classificammo tali lesioni in tre categorie, secondo che vi era atrofia semplice, infiammazione senza suppurazione,
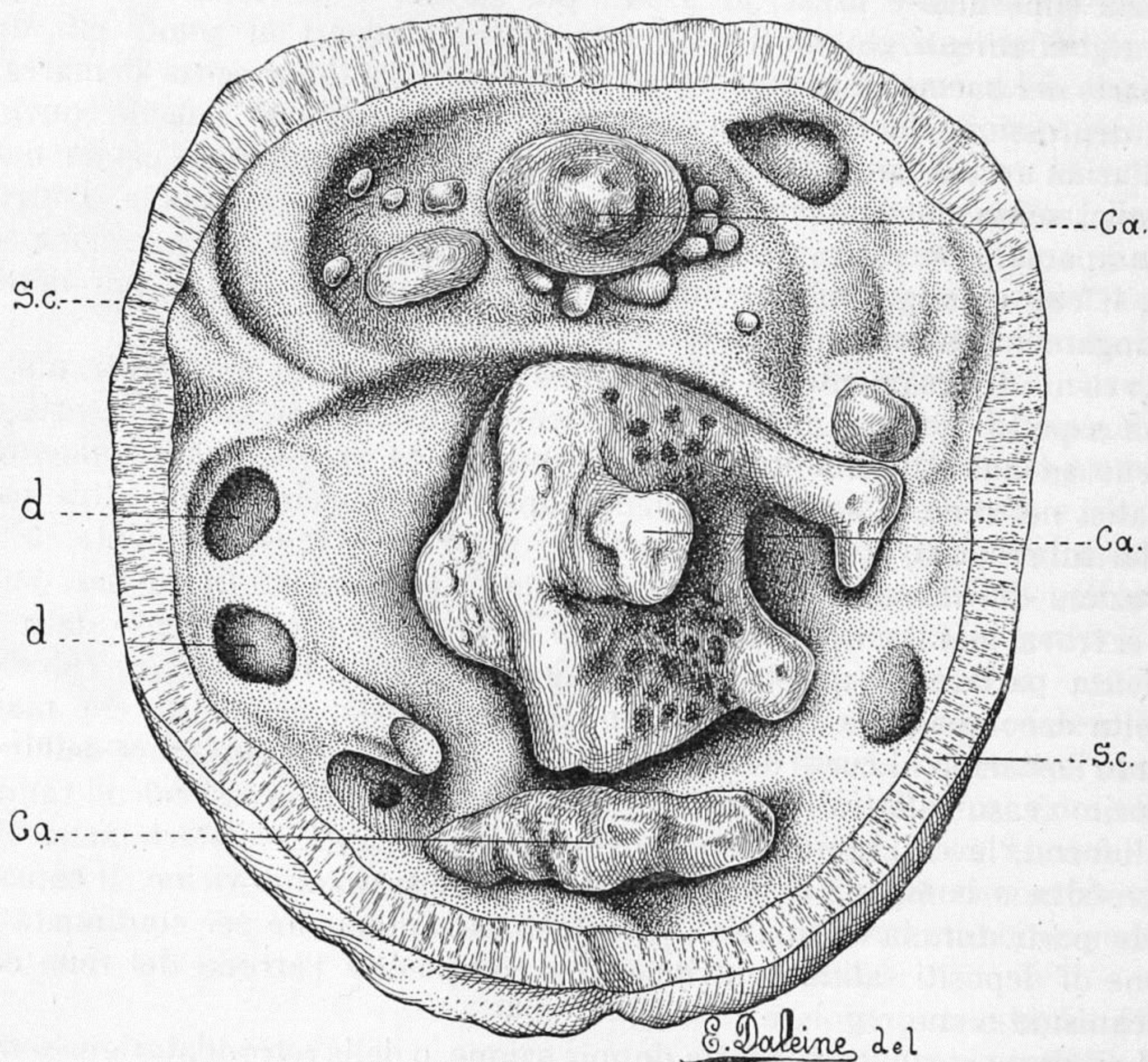
Fig. 29. — Rayer, atlante, tavola XII, fig. 2.

Questa figura rappresenta un rene nel quale il bacinetto e i calici distesi sono occupati da calcoli di ogni dimensione.

Al centro esiste una voluminosa concrezione i cui prolungamenti s'impegnano in depressioni simili a quelle indicate in *d*, *d*.

Il rene nel suo insieme è atrofizzato; la sostanza corticale *Sc* è molto diminuita di volume.

Il rene corrispondente ai calcoli rappresentati nella figura 26 presentava lesioni, paragonabili a queste.

infiammazione con suppurazione. Se i fenomeni infiammatorii si sviluppano in un momento in cui la distensione è ancora poco accentuata, le lesioni renali saranno molto più diffuse e, nei primi periodi, l'organo sarà voluminoso e scolorato. Queste lesioni, accompagnate o no da suppurazione, differiscono interamente dalle alterazioni del rene consecutive alle nefriti, e sono paragonabili a quelle che seguono la retrodilatazione nelle ghiandole il cui canale

(1) Cornil et Brault, Des altérations du rein consécutives à la ligature, à la compression ou à l'obstruction des uretères. Études sur la pathologie du rein, 1885, chap. XI.

escretore sia obliterato da un tumore, da un calcolo o da una legatura (fegato, pancreas, parotide, gh. sottomascellare). Per conseguenza nei casi più spiccati di idronefrosi l'atrofia eccentrica del rene è la lesione dominante. Le ricerche più minute non permettono sempre di precisare la causa vera della malattia; in vero non si trovano calcoli nè nell'uretere nè nel bacinetto. Se dal lato opposto non si verificano segni apprezzabili d'un processo di litiasi, l'origine dell'atrofia renale può rimanere sconosciuta. La difficoltà è ancora più grande quando il rene, ridotto allo stato di membrana raggrinzata, si trova come perduto entro un'atmosfera cellulosa considerevolmente inspessita; tale disposizione venne altre volte considerata come un'assenza congenita del rene; è più logico riferirla ad un'antica obliterazione; fors'anche a una distruzione avvenuta nella prima infanzia, perchè il volume della sacca dispiegata, non corrisponde per nulla alle vaste cavità che caratterizzano l'idronefrosi dell'adulto.

Nelle antiche idronefrosi l'uretere è qualche volta obliterato; nell'adulto l'idronefrosi è assai spesso aperta, cioè in comunicazione almeno temporanea coll'esterno. Quando è intercettata ogni comunicazione, il liquido ritenuto al disopra dell'ostacolo conserva per qualche tempo le reazioni chimiche dell'urina, ma bentosto le perde. Vi si ritrova tuttavia dell'urea anche dopo un lungo tempo.

L'idronefrosi, malgrado la sua importanza, non ammette necessariamente una prognosi infausta fin tanto che il rene del lato opposto resta immune da ogni attacco. Questa favorevole condizione può modificarsi da un momento all'altro. Il calcolo più semplice, impegnandosi nell'uretere sino allora immune da ogni lesione può provocare una sospensione immediata e totale delle urine. Tosto gli accidenti uremici si sviluppano con una regolarità sorprendente dopo un periodo di tolleranza di più giorni, durante i quali gli ammalati sembrano in eccellente stato di salute. Gli accidenti non possono essere arrestati — e questo in certe condizioni — che dall'intervento chirurgico o dalla crisi urinaria consecutiva alla mobilizzazione ed uscita del calcolo. L'idronefrosi doppia acquisita o congenita porta invariabilmente alla insorgenza di fenomeni gravissimi, il cui decorso però è dei più irregolari. Non ritorneremo sul quadro dell'uremia per anuria così bene descritta da Merklen; dalla parte dell'uretere recentemente obliterato la secrezione urinaria si sopprime, e all'autopsia non rilevansi mai le lesioni dell'idronefrosi. Questi fatti non confermano le osservazioni di *casi d'idronefrosi rapida* ottenuti sperimentalmente da Albarran e Arnould; nell'uomo la retrodilatazione non compare che parecchio tempo dopo l'ostruzione dell'uretere.

L'obliterazione del rene normale per la presenza d'un calcolo può prodursi molto tempo dopo l'inizio degli accidenti di litiasi osservati dal lato opposto. Rayer riferisce il caso di Koenig nel quale l'affezione del rene durava da 23 anni ed un suo caso in cui le prime manifestazioni s'erano chiaramente mostrate 50 anni prima della morte.

La *diagnosi* richiede la dilucidazione di parecchi punti. Esiste un'idronefrosi? L'idronefrosi è unilaterale o doppia? riconosce essa come origine la litiasi renale, un tumore del piccolo bacino o un altro meccanismo?

L'esistenza dell'idronefrosi non può essere riconosciuta se non al momento in cui un tumore fluttuante, molle, facile a delimitare, appare ad uno dei fianchi. I dati anamnestici porgono bene spesso debole aiuto, perchè se è vero che la litiasi urinaria è una delle cause frequenti dell'affezione, si sa che calcoli di medio volume possono restare impegnati in un punto qualunque del

lume dell'uretere, senza che la loro presenza venga rivelata da segno alcuno. Essa non si distingue allora da quella che consegue ad un restringimento causato da briglie o da obliterazione. Il tumore renale è quasi sempre indolente. " Il suo volume può variare fra la grossezza d'un pugno e quella dell'utero negli ultimi mesi di gravidanza. Si possono generalmente limitare con sufficiente esattezza la estensione e le dimensioni del tumore per mezzo della
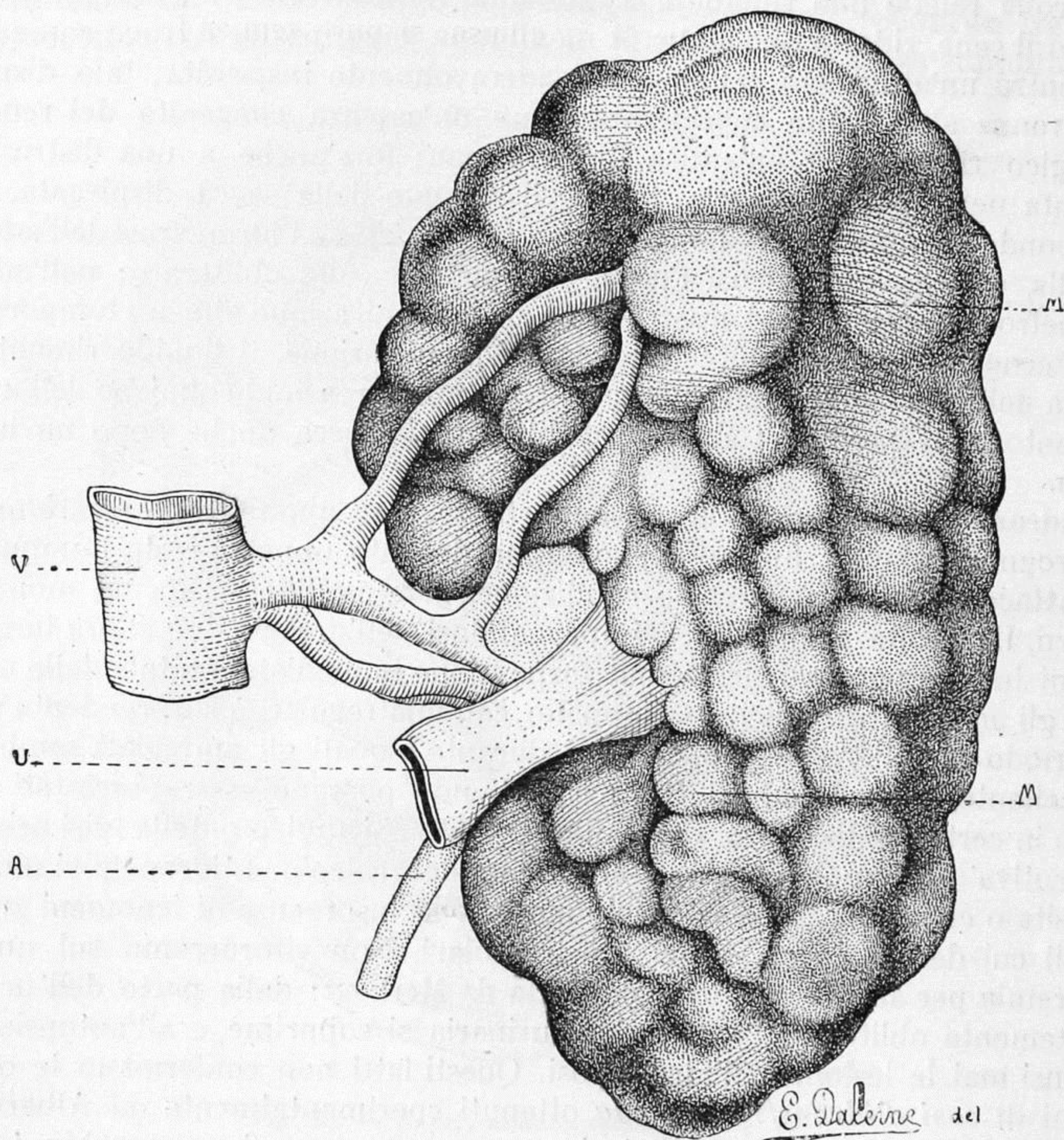
Fig. 30. — Rene sinistro bernoccoluto e disteso, nel cui bacino esisteva un calcolo. Questo rene era unico: un solo uretere si apriva nella vescica. Un gran numero di rilevatezze non era costituito in realtà che da ipertrofie parziali e circoscritte della sostanza corticale la quale, incisa secondo il suo spessore, presentava colore e consistenza normali; altre rilevatezze erano indurite.

Da Rayer, Tav. IV, fig. 6.

percussione. La regione lombare resta sempre più o meno convessa, quando gli ammalati sono seduti o posti orizzontalmente carponi. Alla palpazione questo tumore sembra bernoccoluto come un intestino crasso disteso (Rayer) „. Un simile tumore non potrebbe essere confuso che con una pionefrosi; questa diagnosi in generale non presenta nessuna difficoltà. Se l'idronefrosi è aperta, l'urina esce chiara e limpida; nel caso di pionefrosi il deposito purulento è caratteristico; se, in via eccezionale, la pionefrosi è chiusa, non tardano a scoppiare i fenomeni di ritenzione settica con febbre; d'altra parte in questa la fluttuazione è molto più difficile a rilevarsi.

Si potrebbe incontrare difficoltà a distinguere l'idronefrosi da una cisti ovarica, quando quella presenta molteplici rilevatezze e si svuota difficilmente. È questo un errore comunissimo e contro cui è difficile premunirsi (Le Dentu, Rosenberg, Wecks) (fig. 30). [Può in questi casi servire il sintoma di Baccelli per le cisti ovariche (S.)]. La puntura esploratoria può essere utile, dimostrando nel liquido della cisti dell'ovaio gli epitelii cilindrici di rivestimento; ma è un elemento di diagnosi incerto. Siccome è più interessante conoscere se l'idronefrosi è aperta o chiusa, si può, seguendo l'esempio di Chauffard, iniettare nel tumore una piccola quantità di materia colorante che deve immediatamente passare nelle urine se la comunicazione coll'esterno non è interrotta.

Questa non è una prova perentoria perchè l'idronefrosi da calcolo può vuotarsi intermittentemente. sia che il calcolo funzioni da valvola, sia che il tumore col suo peso determini una piegatura o gomito nella parte superiore dell'uretere.

Ma l'idronefrosi intermittente appartiene soprattutto alla storia del rene mobile. Come la malattia che le ha dato origine, è una affezione delle più dolorose. Il volume del tumore è medio; i periodi di distensione sono annunziati dalla scarsezza delle urine e da coliche penosissime. Gli ammalati tengono il letto, avendo ripetutamente constatato che i sintomi scompaiono talvolta spontaneamente nel decubito orizzontale, o in seguito ad un massaggio che ha lo scopo di far rientrare il rene nella sua loggia e di dar accesso all'urina. La diagnosi viene completata dalla mobilità anormale del tumore, e dai caratteri del liquido ottenuto colla puntura. Questo liquido è sempre acido e contiene dell'urea. Per la sua composizione ricorda le principali proprietà dell'urina normale molto più modificata nell'idronefrosi semplice. Non ostante questi dati, si è incorso talvolta in errore, potendo il rene disteso venire confuso con una cisti ovarica anche dopo l'apertura dell'addome (Schramm).

Le idronefrosi *traumatiche* riconoscono sempre come causa originaria una violenza recata alla regione lombare, e vennero precedute dall'ematonefrosi o dalla mobilizzazione del rene con ispostamento intermittente, talvolta da una infiammazione dell'uretere con restringimento più o meno accentuato.

Quando l'idronefrosi è doppia, la malattia non può essere riconosciuta se non in quanto i tumori risultanti dalla dilatazione dei bacinetti e dei calici hanno acquistato dimensioni abbastanza considerevoli per essere rilevabili alla percussione degli ipocondrii e dei lombi; oppure alla palpazione quando sorpassano il margine libero delle false coste (Rayer). Le idronefrosi doppie s'incontrano nelle affezioni uterine, nelle uretero-pieliti doppie, ed ancora in questi casi sono rare. Arnould (1), facendo la critica delle più antiche osservazioni riguardanti le idronefrosi consecutive ai calcoli ed ai tumori uterini, arriva a concludere che in quasi tutte si tratta non di idronefrosi, ma di pionefrosi o almeno di pielite catarrale con distensione; abbiamo detto più sopra quali riserve si debbono fare su questa opinione.

L'idronefrosi congenita risulta da un vizio o da un arresto di sviluppo (assenza, imperforazione dell'uretere, stenosi da calcolo, da valvola, da inserzione obliqua, da sbocchi anormali dell'uretere nella vescica); si sono citate anche l'imperforazione e l'obliterazione consecutive alle lesioni dell'uretra.

Le cisti semplici del rene si riconosceranno per la loro fluttuazione evidente,

---

(1) E. Arnould, Contribution à l'étude de l'hydronéphrose; Thèse de Paris, 1881.

pel loro volume medio, e pella loro disposizione a livello di un'estremità che permetterà di esplorare colla palpazione bimanuale le parti conservate dell'organo (caso osservato da Le Dentu).

D. — Cura delle complicazioni della litiasi.

1° **Colica nefritica.** — Prima ancora che le coliche nefritiche siano apparse, può occorrere di moderare i dolori che si manifestano in sito, per la presenza di grossi calcoli nel bacinetto. L'oppio, la morfina agiscono nella maggior parte dei casi; agiscono pure talvolta i bagni caldi prolungati. Le Dentu dice di aver ottenuto ottimi risultati dall'antipirina, quando i narcotici avevano fallito. Occorre forse essere sobrii nell'uso di questo medicamento, che avrebbe, fra gli altri inconvenienti, quello di aumentare la quantità di acido urico dell'urina (A. Robin). [Ottenni buoni risultati dalla fenacetina pura o all'oppio, e dal salofene, dal salolo, e dalla salipirina (S.)].

Quando si manifestano le coliche nefritiche, il dolore è talvolta così violento, che riesce impossibile calmarlo. L'intolleranza gastrica non permettendo di dare il medicamento per la via dello stomaco, si deve ricorrere sia a clisteri medicati, sia ad iniezioni sottocutanee. Le sostanze che meglio agiscono al momento della crisi sono l'oppio, l'estratto di belladonna, e la morfina. Grisolle dava l'estratto d'oppio a dosi varianti da 20 a 40 centigrammi nelle 24 ore, secondo la suscettibilità dell'ammalato. In via eccezionale, quando le crisi si prolungano, per facilitare l'espulsione del calcolo pur diminuendo il dolore, si può far inalare del cloroformio a piccole dosi, secondo il metodo in uso della pratica ostetrica: [inalazioni alla regina, *à la reine* (S.)].

Se la litiasi renale dà luogo ad attacchi troppo frequenti di colica nefritica, e se si temono complicazioni infiammatorie, l'operazione s'impone. Essendo possibile un errore di diagnosi, poichè si sono praticate operazioni su reni affatto normali, è indicato di fare l'incisione esplorativa. Non si deve aspettare troppo; le operazioni differite sono sempre penose, e dànno risultati meno brillanti. L'incisione deve essere fatta a livello del margine convesso; questa pratica è molto preferibile a quella che consiste nell'aprire il bacinetto: la cicatrizzazione si fa meglio, la perdita di sangue è meno considerevole, ed è più facile disimpegnare i calcoli.

2° **Pielite, pielonefrite.** — Quando la pielite è catarrale o muco-purulenta e il liquido scola con difficoltà, si deve praticare la lavatura del rene e delle vie d'escrezione per mezzo di bevande abbondantissime.

Si completerà questa cura coll'uso interno di biborato di soda alla dose di 10, 12, 15, 17 grammi nelle 24 ore (Terrier) o di acido borico (Gaucher) (*a*).

Se la sacca si svuota male e con intermittenza, se il liquido è sempre torbido e dà abbondante deposito, bisogna procedere all'esplorazione del rene, praticare la nefrotomia, *andare alla ricerca dei calcoli.* Quando nel corso dell'operazione si riconosce che l'uretere è ristretto o che il rene è profondamente alterato e pieno di ascessi, si deve procedere alla nefrectomia.

Per la maggior parte dei chirurghi francesi [?!] quest'ultima operazione deve essere riserbata ai soli casi in cui il rene ammalato è notoriamente insufficente

---

(*a*) [Sono pure utili il salolo, che agisce anche sui dolori, o, come si disse, il salofene e la salipirina, la quale ha il vantaggio di potere essere propinata per clistere (S.)].

e non presenta possibilità di guarigione. Non si deve, in ogni caso, praticare l'asportazione di un rene, se non quando si conosce lo stato dell'altro, il che si può tentare con qualche probabilità di successo eseguendo un'incisione esplorativa (Guyon). Altrimenti è preferibile, estratti i calcoli, e drenate le sacche purulente, praticare una fistola lombare, aspettando che si possano avere nozioni sul modo di funzionare dell'altro rene.

3º **Idronefrosi, anuria.** — Le stesse considerazioni devono guidarci nella cura dell'idronefrosi; si deve sempre temere infatti che l'affezione sia bilaterale; perciò prima di tentare la nefrectomia, si dovrà praticare una fistola urinaria.

L'ideale dell'operazione sarebbe senza dubbio quello di conservare il rene; ma l'esperienza dimostra che le grandi cavità da idronefrosi finiscono per infettarsi e creano pericolose complicazioni. È deplorevole che non si possa mantenere aperto il rene con qualche probabilità di successo, perchè l'osservazione prova che, tosto levato l'ostacolo e ottenuta la decompressione, il liquido secreto dal rene si accosta ognora più, per la sua composizione, all'urina normale. La funzione del rene era dunque sospesa, non abolita.

All'idronefrosi succede qualche volta, come abbiamo visto, l'anuria per obliterazione dell'uretere dal lato opposto. In presenza di un'anuria calcolosa non bisogna attendere che il calcolo si sposti o si elimini. Il momento in cui l'operazione vien detta *di elezione* corrisponde al quinto giorno dell'anuria; si praticherà senza ritardo una fistola lombare, e si procederà all'asportazione del calcolo con o senza ureterotomia (Legueu) (1). I risultati ottenuti da questo metodo sono quanto mai decisivi ed incoraggianti.

CAPITOLO XX.

MORBO DI ADDISON

Prima della Memoria fondamentale di Addison *On the costitutional and local effects of disease of the suprarenal capsules* non si trova nella letteratura medica nessuna osservazione che si possa riferire alla forma clinica che il medico inglese pel primo distinse nel gruppo delle anemie gravi. Gli undici casi che costituiscono la base del suo lavoro si ripartiscono su alterazioni così varie che non si può trarne nessuna conclusione sulla natura della malattia. In tre casi le lesioni sono appena accennate, in due Addison fa cenno di infiltrazioni tubercolari bilaterali; in un altro le capsule si trovarono convertite in un ammasso strumoso. L'atrofia semplice è segnalata in uno di questi casi; nei quattro ultimi si riscontrano nelle ghiandole dei nodi cancerosi; una volta sola la degenerazione esisteva da ambo i lati: il cancro primitivo occupava l'utero, il seno, il piloro ed il polmone.

Poco tempo dopo la pubblicazione di questa Memoria, Hutchinson aveva riunito venticinque casi di *cute bronzina* " bronzed-skin ,, coincidenti con lesioni diverse delle capsule; Burrows, Gull, Bakewell, Thomson, Rowe, Farre,

(1) F. Legueu, Des calculs du rein et de l'uretère au point de vue chirurgical; Th. Paris, 1891.

Peacock, aggiungono nuove osservazioni. In Francia Trousseau, Gromier (di Lione), Féréol, Besnier, Malherbe pubblicarono osservazioni di casi analoghi in cui le lesioni tubercolari sono quelle più frequentemente indicate. I lavori di Mettenheimer, di Mingoni, di Banking, di Taylor, di Monro confermano i risultati ottenuti. Le tesi di Chatelain, Laguille, le riviste di Lasègue, di Tholozan, di Danner, la dissertazione inaugurale di Martineau (1864) coll'analisi e la critica di tutte le osservazioni pubblicate sino allora, stabiliscono la relazione che esiste fra le alterazioni delle capsule surrenali e la cachessia bronzina. Tutti i documenti sparsi per le riviste e pei periodici vengono riuniti negli articoli di Jaccoud e di Ball.

Duclos (di Tours), Brown-Séquard, Philippeaux, Gratiolet, Harley, Vulpian, Mattei di Siena, Schiff [e molti italiani], studiano l'anatomia e la fisiologia delle capsule nell'intento di svelare la patogenesi di questa singolare affezione.

Sintomi. — Gli inizî di questa malattia passano frequentemente inosservati. È generalmente senza prodromi, insensibilmente, in modo insidioso, che i pazienti si ritrovano in uno stato d'indebolimento progressivo, di stanchezza estrema, in nessun modo spiegabile col loro genere di vita; le occupazioni anche meno faticose producono una specie di annichilamento, del quale invano si ricerca la causa. La salute generale, senza essere ancora molto scossa, è però meno buona; la faccia è pallida, l'appetito è diminuito, indifferente, talvolta scomparso. Sopraggiunge il dimagramento, e tosto si trova costituita la forma francamente *astenica* della malattia.

Contemporaneamente a questi fenomeni e talvolta prima di essi, si manifestano *dolori* che occupano l'epigastrio, le pareti toraciche, gli arti, i fianchi, i lombi, il vertice del capo. Essi sono accompagnati da nausee e anche da vomiti caratterizzati fin dal principio dal tipo mattutino.

Durante questo lavorìo preparatorio, non si osservano in generale cambiamenti di colore nella pelle. In ogni caso, se la melanodermia appare presto, è ancora poco accentuata e resta priva di significato preciso per l'ammalato. Insomma a questo momento la malattia non è ancora manifesta, perchè la sindrome può pure riferirsi alle prime fasi d'un'anemia o d'una tubercolosi incipiente. Ben presto l'affezione entra nel suo periodo di stato. L'*astenia* già indicata come sintoma iniziale si accentua. L'ammalato, sebbene conscio di tutto quanto avviene intorno a lui, resta nel letto, nascosto nelle sue coperte, talvolta allungato, tal'altra rannicchiato, in uno stato d'apatia affatto caratteristico. Pare che tema la fatica; evita quindi ogni movimento, non risponde alle domande che non gli vengano ripetute più volte; le parole sono pronunziate lentamente, ognuna richiedendo uno sforzo. Di tempo in tempo, sia dopo un movimento più ampio o di durata maggiore del solito, sia senza causa determinabile, gli ammalati restano accasciati, come piombati in una specie di sonnolenza. Si arriva difficilmente ad alimentarli, tanto si spaventano del minimo sforzo, seguìto tosto da una stanchezza invincibile. Questo sintoma, considerato da Lasègue e da Ball come il carattere essenziale del morbo di Addison, è soggetto a numerose variazioni da un ammalato all'altro, ma non manca quasi mai; in ogni caso è più difficile che manchi questo sintoma che non i dolori, i vomiti e la colorazione bronzina.

Questa diminuzione dell'attività fisica e morale va di pari passo con disturbi, assai vaghi in sulle prime, della salute generale. Mangiando poco, non facendo moto, gli ammalati dimagrano senza però presentare, in nessuna fase della malattia, l'emaciazione che ordinariamente producono le malattie croniche e la

maggior parte delle cachessie. Per mesi e mesi si può osservare appena un certo grado d'indifferenza e di languore, ogni traccia di energia scomparendo solo nei giorni che precedono la morte. Ma quale si sia lo stato di debolezza degli ammalati e il grado dell'astenia, gli arti possono eseguire dei movimenti limitati: è questo un fatto di grande importanza, la *paralisi non esiste mai o quasi mai* (Martineau) (1).

I disturbi gastro-enterici contribuiscono in buona parte all'indebolimento progressivo, ma sono più significanti per loro modo di comportarsi che inquietanti per la loro intensità. Questi disturbi sono soprattutto caratterizzati da *vomiti* che sopraggiungono senza prodromi, ordinariamente al mattino prima d'ogni lavoro o poco dopo aver lasciato il letto, e rassomigliano per tal modo ai vomiti mucosi degli alcoolisti. Le sostanze espulse infatti sono sempre mucose, filanti, perfettamente trasparenti, incolore oppure in alcuni casi colorate dalla bile (Guermonprez) (2). I vomiti si ripetono e si fanno tanto più frequenti quanto più la malattia s'aggrava: mattutini in principio, in seguito si vedono comparire dopo i pasti senza che si possa addurre alcun fatto a spiegazione del fenomeno. Si fanno ostinati ed incessanti soprattutto al tempo in cui l'ammalato ha perduto affatto l'appetito e prova un disgusto insormontabile per ogni alimento solido. Si ha di regola stipsi; la diarrea si osserva molto raramente.

Durante questo periodo di stato gli ammalati risentono dei *dolori* sui quali tutti gli osservatori hanno richiamato l'attenzione, i quali però benchè frequenti possono mancare. La loro sede è molto variabile. Sono più spesso *lombari*, ma possono occupare anche l'epigastrio, l'ipocondrio, una spalla od altro punto qualsiasi del corpo. I dolori lombari e quelli dell'epigastrio si trovano frequentemente associati; quelli dell'ipocondrio sono spesso limitati a un punto preciso che corrisponde all'estremità anteriore della dodicesima costa (Martineau). Talora continui, vivi, parossistici, talora irregolari nella loro comparsa, sordi, poco intensi, sono quasi sempre fissi, e s'irradiano raramente: la pressione non li aumenta; ma i movimenti li esacerbano.

La *melanodermia* costituisce il sintoma non più importante, ma più curioso di questa singolare affezione. È eccezionale, come già dicemmo, che questa sia la prima manifestazione apparente della malattia; in un caso osservato da Martineau precedette di quindici mesi gli altri accidenti. Appena sensibile nelle prime fasi della malattia, la melanodermia passa inosservata, poi cresce di grado e la pelle si fa identica a quella del mulatto o del negro: è una tinta brunastra che ricorda il color sepia, nero scuro. Può essere generale o parziale; in quest'ultimo caso la si nota soprattutto nelle regioni ove la pelle presenta il minimo spessore. Così la s'incontra alla faccia, alla parte anteriore del tronco, e dell'addome, alla faccia interna degli arti, sullo scroto e sul prepuzio; quando è generale, è sempre più accentuata in questi punti. Si noterà che le regioni in cui il pigmento si deposita in maggior quantità sono per una parte le regioni scoperte, esposte al contatto dell'aria e della luce come il collo e la faccia dorsale delle mani, in secondo luogo tutte le parti dell'integumento nelle quali il pigmento si trova in maggior abbondanza già allo stato normale (capezzolo, scroto, contorno dell'ombellico, regione inguinale e pubica). Così pure tutte le cause d'irritazione cutanea esagerano

(1) L. Martineau, De la maladie d'Addison; Thèse de Paris, 1864.
(2) O. Guermonprez, Contribution à l'étude de la maladie bronzée d'Addison; Th. Paris, 1875.

la sovraproduzione di pigmento: piaghe suppurate, furuncoli, scottature, vescicanti.

Guermonprez paragona lo svolgersi della melanodermia nel morbo di Addison al modo con cui avviene la pigmentazione nel negro. Nel negro, al momento della nascita, appare verso il mezzo del naso una placca color caffè e latte, la quale s'estende a destra e a sinistra sotto le orbite. Ordinariamente dopo formata questa macchia sul naso, ma qualche volta anche prima, appaiono una o più macchie simili sulla fronte, poi sulle guance e sul mento. Prima perfettamente isolate, coi margini nettamente distinti e con una tinta uniforme, queste placche s'estendono poco a poco, si toccano ed alla fine si confondono formando una maschera completa.

Le palpebre sono di solito immuni, la colorazione può non raggiungere la radice dei capelli e la barba, ma i casi contrari sono numerosi. Quanto ai peli, quando partecipano all'ipercromia generale, contribuiscono a rendere più intensa la tinta dei tegumenti. La colorazione che accompagna il più spesso il morbo di Addison non offre una tinta uniforme: su un fondo più o meno fosco si notano, soprattutto a livello della faccia, dei piccoli punti della grossezza di una capocchia di spillo o di una piccola lenticchia, distinti per una colorazione più intensa e che dànno alle parti che ricoprono un aspetto punteggiato veramente caratteristico (Martineau). Addison aveva pel primo segnalata l'apparenza inversa: certe regioni della pelle presentavano un colore più chiaro, d'un bianco sbiadito come se fossero state preservate e spiccassero per contrasto sulle parti vicine; altre sembravano private del pigmento normale. Questa disposizione a placche di vitiligine non si trova notata in gran numero di casi. Molti autori descrivono la colorazione come uniforme, in larghe placche diffuse, a contorni sfumati e indistinti. La pelle è meno soffice, più secca, come pergamenacea; è nel tempo stesso rugosa e sembra abbia perduto in elasticità, donde l'aspetto di vecchiezza precoce che presenta il volto di certi ammalati (Guermonprez).

Le mucose non sono risparmiate da questa pigmentazione. Le gengive, le labbra nella parte interna, soprattutto le guance, sono successivamente invase. Immediatamente dietro le commessure labiali sulla linea che le prolunga, le placche labiali si presentano più spiccate. Sulla mucosa palatina, da ambo i lati del rafe mediano, si trovano talvolta schierate delle macchie pigmentate che vennero paragonate insieme con quelle delle guancie alle pigmentazioni osservate sulla mucosa boccale in certe razze di cani. Sulla lingua il pigmento invade a poco a poco il derma e le papille. La congiuntiva, ordinariamente immune, presenta talvolta un riflesso bluastro considerato da certi autori come un accenno di pigmentazione. La melanodermia si porta pure sulle appendici epidermiche, sui capelli in particolare: questi si vedono da biondi divenir castagni, di bruni quasi neri. Cowan cita un caso di colorazione delle unghie, Gromier parla di una tinta molto oscura ai denti. Quest'ultimo caso, forse discutibile, resta sino ad oggi isolato.

Addison, Martineau, Greenhow notano che la tinta è tanto più scura quanto maggior tempo ha impiegato a prodursi; prima limitata alla faccia, in seguito guadagna più o meno rapidamente le altre parti del corpo.

Gli altri sintomi dipendono da una complicazione o sono l'espressione di un cattivo stato generale. Fra i primi basta notare le emottisi e la diarrea, che non fanno parte integrante del quadro della malattia; fra i secondi i disturbi nelle menstruazioni, nella respirazione, indipendenti da ogni lesione tubercolare e solo spiegabili coll'anemia. Vennero pure ricordati diversi disturbi

circolatori: polso piccolo, debole, difficile a sentirsi, come ondulante, con intermittenze; tintinnìo agli orecchi, vertigini, disturbi visivi puramente ambliopici, sincopi quando l'ammalato passa dalla posizione orizzontale alla verticale. Tutti questi sintomi in rapporto con un indebolimento graduale sono corroborati dal fatto che gli ammalati divengono estremamente sensibili al freddo e non possono riscaldarsi.

Il *decorso* della malattia è d'ordinario *lento* e progressivo; essa termina colla morte in un tempo che varia da uno a tre anni ed anche tre anni e mezzo. Nei casi in cui la durata si prolunga, frequentemente la malattia rimane stazionaria per più mesi, poi tutt'a un tratto, senza che se ne possa trovare la menoma causa, all'astenia si aggiungono i vomiti; la debolezza e la pigmentazione aumentano; la malattia presenta, per così dire, un decorso acuto; la morte sopraggiunge nel lasso di due, tre mesi (caso di Martineau). Il decorso può essere addirittura acuto, la melanodermia è pronunciatissima, i vomiti sono ostinati, incessanti, l'evoluzione totale si compie in meno d'un anno.

Infine, secondo un tipo più raro, la malattia può essere remittente con alternative di miglioramento che possono far sperare nella probabilità di una guarigione. La pigmentazione diminuisce di intensità, talvolta anche scompare, e si riproduce col riapparire degli altri fenomeni. Secondo l'osservazione di Houssay, l'intensità della colorazione coincide quasi sempre col grado del dolore lombare, di modo che la tinta del volto vale per così dire a graduare la forza della malattia.

È possibile la *guarigione?* Alcuni autori l'ammettono, ma bisogna pensare alle remissioni ingannatrici. Addison e Trousseau hanno sempre visto la malattia bronzina avere conseguenze funeste. Su 72 casi, Martineau riferisce due guarigioni, sebbene si possa mettere ancora in dubbio la diagnosi stabilita.

Di solito la malattia termina, per indebolimento progressivo, nel coma, talvolta con un quadro che ricorda gli stati atasso-adinamici: delirio, lingua secca, talora diarrea abbondante con sudori profusi. La temperatura s'abbassa sempre più, il polso, lento o rapido, è sempre intermittente, irregolare, piccolo, misero. Il periodo comatoso è qualche volta interrotto da convulsioni epilettiformi che precedono di alcuni istanti la morte. Guermonprez rileva, secondo Greenhow, un odore cadaverico speciale che gli ammalati tramandano e che l'autore inglese paragona con quello del pesce putrido; esso risulterebbe, secondo lui, da un principio di decomposizione putrida nel corso di una lunga agonia.

Diagnosi. — Durante il periodo puramente astenico della malattia, sarà possibile sospettarla, non mai accertarla. Parecchie anemie croniche senza notevole dimagramento, ma accompagnate da una estrema stanchezza, presentano la fisonomia dell'inizio del morbo di Addison.

Fra queste, difficilissime a svelare sono certe forme latenti di tubercolosi polmonare le quali non si manifestano che con una spiccata avversione alla fatica, con una completa assenza di energia morale, senza altra modificazione importante nello stato di salute. Lo stesso dicasi della leucemia.

Nelle anemie perniciose progressive, si osservano per tempo i fenomeni della cachessia e del dimagramento.

Quando la melanodermia si aggiunge ai sintomi di astenia, la diagnosi non può restare lungamente sospesa, perchè gli altri sintomi appaiono successivamente e si collegano per tal modo che viene tolta ogni incertezza.

Però vi sono molte cachessie dovute al cancro, alla tubercolosi, alla malaria, che presentano negli stadii finali una pigmentazione anormale della pelle. In caso di dubbio sulla causa di una melanodermia, se si venisse a concludere per la distruzione delle capsule surrenali e del simpatico, perchè esistono nell'ammalato segni non dubbii di infezione tubercolare, si correrebbe rischio di errare. Bouchut credeva un tempo che la tisi polmonare desse luogo a una particolare colorazione della pelle. Bazin a sua volta diceva: “ Negli ultimi periodi della scrofola addominale, l'aspetto del volto, se non si trova modificato dallo stato d'infiltrazione del tessuto sottocutaneo della faccia, specialmente dalla gonfiezza delle palpebre, offre una tinta livida, d'un grigio-nero-caratteristico che si accosta più o meno alla tinta giallo-paglierina propria delle affezioni cancerose, alla *facies* delle donne incinte, o, meglio ancora, alla colorazione propria dei soggetti che, da un tempo più o meno lungo, si trovano colpiti da febbre malarica „.

In sette casi osservati da Jeannin (1) si trova il carattere d'una pigmentazione cutanea che comincia dalla faccia e dalle mani e che s'estende successivamente alle diverse regioni del corpo, pur predominando nelle parti primitivamente affette. Una cefalalgia molto intensa, una stanchezza generale ad un periodo poco avanzato della malattia, e talvolta anche un certo grado d'astenia, il dimagramento ed i vomiti muco-biliosi segnano l'inizio della malattia. Si può però stabilire la presenza della tubercolosi polmonare fondandosi sui segni fisici rilevati dall'esame del petto, sulla assenza di dolori epigastrici e lombari, sulla mancanza di pigmentazione alle mucose, e sulla frequenza della tosse. Questi caratteri distintivi non sembrano sufficienti a Guermonprez, il quale fa di queste forme un tipo patologico intermedio fra la tisi classica e la forma ordinaria della malattia bronzina di Addison. Questi fatti devono essere di nuovo studiati; non bisogna d'altronde dimenticare che la tubercolosi delle capsule surrenali è, di tutte le alterazioni constatate nella malattia di Addison, la più frequente, e che la tubercolosi delle capsule e la tubercolosi dei polmoni possono coincidere.

È molto più facile riconoscere la melanodermia che si osserva così comunemente nel periodo cachettico della malaria. Quando la melanemia è leggiera, la colorazione è cinerea, grigio-giallastra, più tardi giallo-bruna; nelle forme più intense, è molto accentuata, ma trae sempre al bruno grigiastro. Questo aspetto è tanto speciale che già Frerichs lo considerava come patognomonico della melanemia. La pigmentazione nei malarici è uniformemente diffusa su tutto il corpo e non disposta in placche; non invade mai le mucose (Charcot). Se rimanesse il menomo dubbio, bisognerebbe estrarre un po' di sangue con una puntura, e constatare la presenza [delle amebe della malaria], delle granulazioni pigmentali, oppure uno degli stadii dei corpi di Laveran.

La diagnosi della *melanodermia ftiriasica*, malattia pseudo-bronzina, malattia dei vagabondi, che si confonde colla malattia bronzina, presenta un certo interesse; la si potrà però sempre riconoscere. Questa colorazione, talvolta molto oscura, è più intensa sul tronco, sull'addome e sugli arti inferiori, che non sulle parti scoperte, testa, mani, collo, esenti il più spesso da pigmentazione. Nel morbo di Addison la localizzazione del pigmento è affatto differente, occupando le regioni esposte all'aria e gli arti a livello delle articolazioni dalla parte della flessione. Qui la pelle è spesso rugosa, inspessita, non mai liscia nè elastica; porta traccie di grattamento con eruzioni diverse; il pigmento

(1) Jeannin, Des pigmentations cutanées dans la phtisie pulmonaire; Thèse de Paris, 1869.

può essere tolto via coll'unghia. Nel morbo bronzino il pigmento risiede nel corpo mucoso di Malpighi e non nell'epidermide; non cede alle lavature nè al grattamento, nè alle cure igieniche. Infine, la melanodermia parassitaria è curabile e può scomparire interamente.

Forse si potrebbe confondere la melanodermia ftiriasica colla malattia bronzina, quando a quella si aggiunga la debolezza e la cachessia da miseria, tanto frequente nei vecchi. Oltre ai segni precedenti e all'aspetto generale della pelle escoriata e grattata, si può constatare che nella melanodermia parassitaria i pruriti sono incessanti. Si dava un tempo come carattere distintivo di primo ordine nella ftiriasi la mancanza di pigmentazione alle mucose. Due osservazioni di Thibierge (1) dimostrano che le macchie pigmentate della bocca si osservano nella melanodermia ftiriasica; casi dello stesso genere sono stati riferiti da Besnier e Chauffard; delle osservazioni di Greenhow alcune appartengono a questa categoria. In somma lo studio attento delle lesioni cutanee permette di stabilire una diagnosi.

Può occorrere di doversi pronunciare sulla diagnosi di *pellagra* caratterizzata, per quanto riguarda la pelle, da una colorazione nera, intensa soprattutto in corrispondenza delle parti esposte ai raggi solari, [particolarmente al dorso delle mani], accompagnata da vertigini, algie vaghe, cefalea, dolori addominali. Sopraggiunge ben tosto un esaurimento progressivo con dimagramento, abbattimento morale, tendenza al suicidio. La pellagra procede per attacchi primaverili; è endemica in certi paesi; la melanodermia che l'accompagna è preceduta da rossore della pelle con gonfiezza, bruciore e prurito intensissimi, poi l'epidermide s'indurisce, prende un aspetto rugoso, una tinta grigio-sporca o brunastra, si screpola in piccole lamelle, si esfoglia lentamente lasciando alla pelle un aspetto liscio uniforme e una colorazione rossa persistente (Fahe). Sono questi i segni della risipola pellagrosa. La bocca, la lingua e la faringe non sono pigmentate, sono anzi d'un pallore livido, talvolta d'un rosso vivo, od anche escoriate. La malattia è quasi sempre accompagnata da diarrea e da bulimia, mentre nella melanodermia addisoniana si ha di regola stipsi, e spesso anoressia assoluta.

Recenti studi ci hanno fatto conoscere una nuova varietà di melanodermia in rapporto colla cirrosi ipertrofica pigmentaria del diabete mellito descritto da Hanot e Chauffard, Letulle, Brault e Galliard, Hanot e Schachmann, Barth, Saundby; essa ha molte analogie colla colorazione bronzina del morbo di Addison. Nel diabete bronzino non si è notata la pigmentazione delle mucose nè quelle macchie più oscure formanti una punteggiatura irregolare come si vede nel corso della cachessia surrenale. Si deve fare l'esame dell'urina.

Non è difficile diagnosticare i casi di sifilide pigmentaria, gli itteri più o meno neri, le pseudo-melanodermie prodotte dall'assorbimento di sali d'argento o di sali d'anilina, e molte altre modificazioni del tegumento che sono state veramente a torto avvicinate alla malattia di Addison. Tutte queste affezioni si presentano con un quadro sintomatico tale che è impossibile rimanere nel dubbio.

Anatomia patologica e patogenesi. — I primi lavori sintetici consacrati al morbo di Addison registrano numerose e svariate lesioni nelle ghiandole

---

(1) Thibierge, Deux cas de mélanodermie avec pigmentation de la muqueuse buccale; *Société méd. des hôp.*, 1891.

surrenali (Martineau, Jaccoud, Ball). A quel tempo non si sapeva ancora riconoscere, sotto i suoi molteplici aspetti, l'influenza preponderante della tubercolosi. È però certo che nella grandissima maggioranza dei casi le alterazioni trovate nelle capsule dipendono da questa malattia generale. Le infiltrazioni scrofolose, le raccolte puriformi, le degenerazioni grassa e calcare, le atrofie con indurimento, le ipertrofie, le infiammazioni croniche isolate o riunite alle alterazioni precedenti sono forme diverse del processo tubercolare.
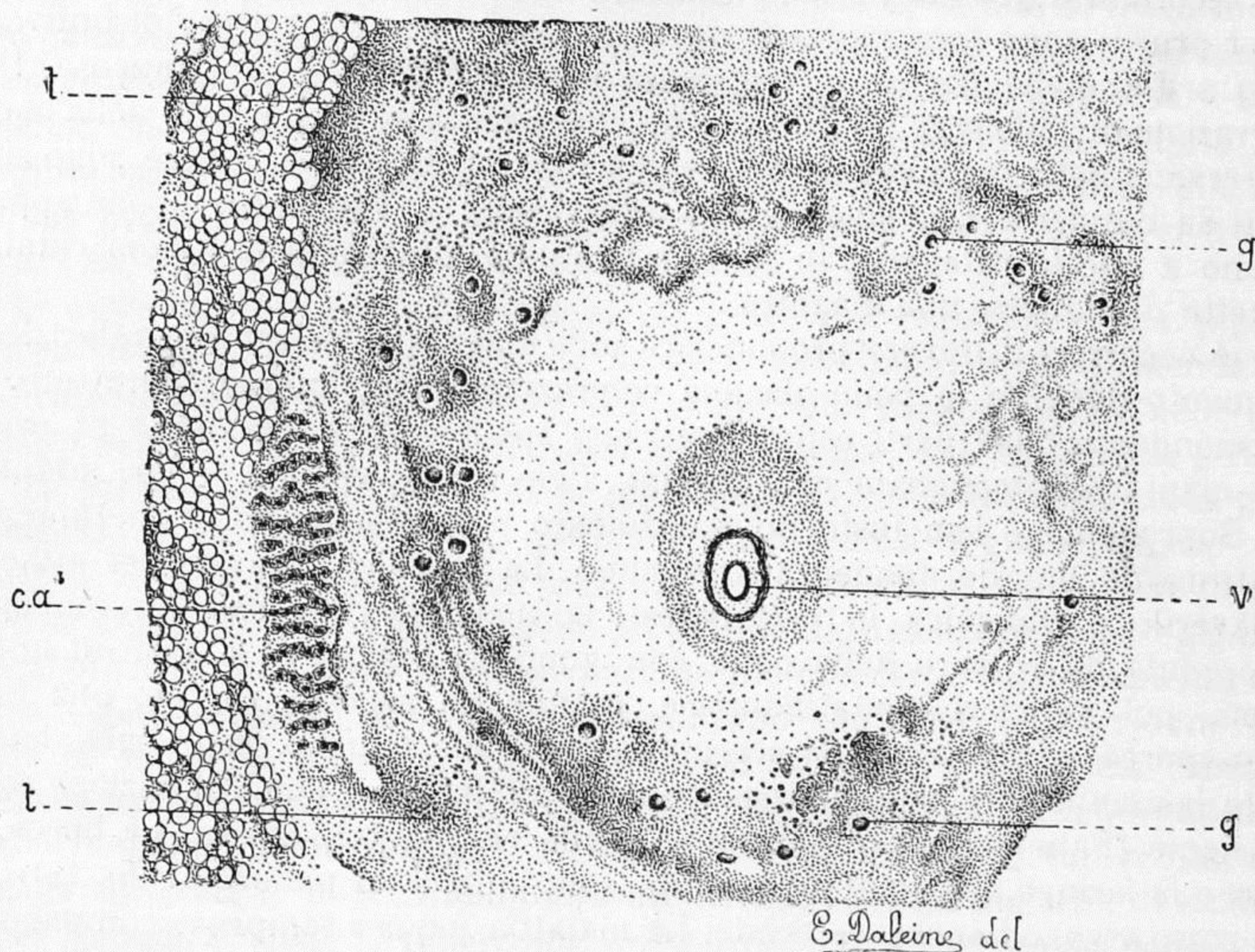
Fig. 31. — Sezione d'una capsula surrenale tubercolosa (secondo un disegno di Letulle).

La figura rappresenta un grosso tubercolo completamente caseificato al centro ove si trova una vena V. Alla periferia l'infiltrazione tubercolare *t*, *t* contiene un grandissimo numero di cellule giganti *g*, *g* disseminate assai regolarmente in tutta la massa.

Sul lato sinistro si trova un vestigio della capsula surrenale *c. a* ed il tessuto adiposo contiguo. Questa figura mostra che, contrariamente a quanto era stato supposto da certi autori, la costituzione del tubercolo è qui la medesima che in tutti gli organi, e che le cellule giganti non vi sono eccezionali.

Ordinariamente le capsule surrenali sono aumentate di volume e di peso, irregolarmente bernoccolute, sulle loro facce e sui loro margini, aderenti alle parti vicine per tratti fibrosi o per un tessuto pieno di granulazioni. Di colore grigio-giallo uniforme, sono spesso marmoreggiate di bianco e di giallo spiccato. Questa disposizione è più apparente quando i tubercoli fanno sporgenza alla superficie dell'organo.

Sulle sezioni longitudinali i tubercoli appaiono a gradi differenti del loro sviluppo, talora confluenti, giallastri al centro e secchi al taglio, qualche volta rammolliti. Alcune parti della ghiandola generalmente sono rispettate, ma la tumefazione può essere totale. In questo caso la periferia della capsula è ricoperta dalla membrana d'invoglio indurita, e l'organo è occupato in tutta la sua massa da due o tre blocchi giallo-solfo, grossi da una nocciuola a una piccola noce; è questo lo stato caseoso che si osserva così frequentemente nei ganglii. Vi si riscontrano altresì, in luogo di grossi tubercoli massicci, delle cavità ripiene

di pus consistente, omogeneo, senza odore. Le pareti di queste piccole sacche sono dure, e formano alla raccolta purulenta un vero guscio d'incapsulamento.

I differenti stati d'infiammazione o d'indurimento cronico della ghiandola surrenale rappresentano talvolta le sole lesioni rilevabili. Gli è infatti che i tubercoli subiscono qui, come negli altri organi, un assorbimento parziale o completo, lasciando al posto che prima occupavano una zona inspessita di tessuto fibroso incrostata o non di sali calcari. Per riconoscere la natura tubercolare di queste alterazioni, è indispensabile l'esame microscopico; non c'è adunque da meravigliarsi se sotto il nome d'indurimento, d'infiammazione cronica e d'atrofia queste modificazioni profonde delle ghiandole siano state per lungo tempo considerate come forme estranee alla tubercolosi surrenale. Cornil e Ranvier, preceduti da Rokitanski, e seguìti in questi ultimi tempi da Alezais ed Arnaud, accolgono questo modo di vedere.

Quando i tubercoli sono numerosi e confluenti o la glandola si trova completamente trasformata, la struttura delle capsule non è più riconoscibile, ma se le granulazioni sono poco numerose, si distinguono ancora facilmente anche le due sostanze inegualmente colpite, la tubercolosi predominando talora verso la corteccia, talora verso l'ilo dell'organo.

Alcuni autori, Sanderson, Dickinson, Wilks, avevano accennato a una degenerazione speciale, semi-trasparente, distinta dalle lesioni tubercolari. Al contatto dell'aria le parti che ne vengono affette cangerebbero di colorazione: di grige e semi-trasparenti esse diverrebbero più vive e persino rosee. Ora queste modificazioni d'aspetto e di colore si osservano in tutte la infiltrazioni tubercolari recenti, come si può constatare nella maggior parte degli organi ed in particolare nei ganglii scrofolosi. È però difficile riconoscere a tutta prima certi stati translucidi della sostanza capsulare dalla degenerazione amiloide associata alla tubercolosi dell'organo, o sviluppantesi indipendentemente da essa. Si sa, dopo Virchow, che la trasformazione amiloide delle capsule surrenali è una delle degenerazioni che più frequentemente si osservano sul declinare delle tubercolosi, delle suppurazioni prolungate e di certe cachessie.

Da questa relazione succinta si può giudicare che la tubercolosi delle capsule surrenali offre tutti i gradi delle lesioni provocate dal tubercolo nella maggior parte degli altri apparecchi, che per conseguenza dal punto di vista istologico non occorre insistere, mostrandosi in esse volta a volta il nodo o granulazione, l'infiltrazione, la caseificazione, la suppurazione e l'infiltrazione calcare. Sarebbe più importante stabilire la proporzione dei casi nei quali la distruzione tubercolare delle capsule surrenali è completa, e la serie inversa dei casi nei quali una parte notevole di queste ghiandole è stata rispettata. Vedremo tosto l'importanza di questo studio.

Insieme all'infiltrazione tubercolare circoscritta o diffusa delle capsule surrenali, si osservano assai frequentemente delle lesioni di contiguità. L'organo ipertrofizzato aderisce alle parti circostanti per mezzo d'un tessuto d'infiammazione cronica e di tubercoli più o meno confluenti. Queste lesioni sono più pronunciate a destra, pei rapporti della capsula colla faccia inferiore del fegato. I *filamenti nervosi* che uniscono la ghiandola surrenale ai ganglii semilunari, i *ganglii* stessi e le principali ramificazioni del simpatico addominale possono essere alterati. Martineau, partigiano dichiarato della teoria nervosa, aveva invano cercato negli 88 casi che cita, la conferma delle sue vedute: un solo caso dovuto a Monro (*oss.* XXXIX) contiene l'indicazione di una ipertrofia dei filamenti simpatici e del piccolo splancnico. Jaccoud e Ball

riuniscono parecchi casi di atrofia dei ganglii semilunari, del plesso solare e dei nervi che ne dipendono, poi altri casi d'ipertrofia dei ganglii con iniezione notevole dei nervi.

Tali documenti sono di ben poco peso, se si confrontano con 7 osservazioni in cui le lesioni nervose furono ricercate colla massima cura, ma senza risultato (Thompson, Child, Chatin, Martineau, Habersohn, Hayem, Guermonprez). Molto più di recente, Alezais e Arnaud (1) fondandosi sull'esame attento di 49 osservazioni, dimostrano che, in 12 fra esse, i nervi e i ganglii simpatici furono riconosciuti sani; nelle altre 37, si dovette mantenere la riserva, non essendosi fatto l'esame microscopico. Questo lavoro comprende le osservazioni di Addison, di Schmidt, di Van Andel, quelle più recenti contenute nell'importante Memoria di Greenhow e gli interessanti lavori di Von Kahlden e di Lancereaux. Nondimeno, il rigonfiamento dei tronchi nervosi con forte iperemia della loro guaina, l'aderenza dei ganglii semilunari alle capsule surrenali per l'intermediario d'un tessuto d'infiammazione cronica, l'indurimento talvolta constatato di questi ganglii, indicano che la parte più importante del simpatico addominale può essere invasa dalle medesime lesioni che hanno distrutto le capsule.

Quasi sempre, queste alterazioni del sistema nervoso coesistono colla trasformazione fibro-caseosa delle glandule surrenali; è eccezionale vederle isolate: però parecchie osservazioni di Jurgens dimostrano che ciò può avvenire. Sopra 21 autopsia di morbo d'Addison, l'autore avrebbe sempre trovato una degenerazione grigia dei nervi splancnici, ma talvolta le capsule erano intatte. In tre altri casi, uno di Semmola, il secondo di Raymond (2), l'ultimo nostro (3), l'integrità delle capsule pareva assoluta e le alterazioni principali riguardavano uno dei ganglii semilunari. Digià, poco dopo Addison, s'erano pubblicate delle osservazioni di melanodermia all'infuori di ogni lesione capsulare, ma senza cercare di indagare lo stato dei filamenti simpatici e dei ganglii. Alcune osservazioni di Greenhow appartengono a quest'ultima categoria (*a*).

Si scorge, da quanto precede, che nel morbo di Addison nessuna lesione è costante nè da parte delle ghiandole, nè da parte del sistema nervoso. Se in quasi tutti i casi di melanodermia le capsule surrenali sono affette da tubercolosi, non è però vera la reciproca. Secondo Alezais e Arnaud, nella metà dei casi di tubercolosi capsulare, manca la tinta bronzina, e siccome d'altra parte le lesioni dei ganglii semilunari e dei filamenti simpatici sono spesso trascurabili, si deve, secondo essi, cercare un'altra spiegazione ai fenomeni osservati. D'altra parte quando la malattia di Addison è completata dal comparire della melanodermia, avviene che le lesioni non sono nè bilaterali nè simmetriche. Greenhow ha osservato 6 casi in cui una sola delle capsule era colpita: Lancereaux ha pubblicato un caso simile. Nella Memoria di Alezais e di Arnaud si trova una osservazione non meno importante e molto chiara, nella quale la sindrome clinica del morbo d'Addison esisteva con una lesione

---

(1) H. Alezais e F. Arnaud, Étude sur la tuberculose des capsules surrénales et ses rapports avec la maladie d'Addison; *Revue de Méd.*, avril 1891.

(2) F. Raymond, Un cas de maladie d'Addison avec intégrité des capsules surrénales et altérations scléreuses de l'un des ganglions cœliaques; *Soc. méd. des hôp.*, 1892.

(3) A. Brault e E. Perruchet, Maladie d'Addison sans lésions apparentes des capsules surrénales; tubercule accolé au ganglion semi-lunaire droit; *Sem. méd.*, 1892.

(*a*) [Recentemente Gilman Thomsen (*Amer. Journal of the med. Sciences*, 1893) ritornò con nuovi argomenti a sostenere l'opinione che il morbo di Addison sia dovuto solo ad irritazione del simpatico addominale (S.)].

molto limitata d'una sola capsula, senza alterazioni importanti del plesso solare, nè dei grossi ganglii simpatici. La tubercolosi era limitata al terzo posteriore della capsula destra, al tessuto vascolo-nervoso che circonda la capsula in questo punto ed ai ganglii pericapsulari assai numerosi in questa regione.

È a questa ultima modificazione del sistema nervoso che gli autori precitati attribuiscono la parte più importante nella produzione del morbo di Addison. Sembra infatti dimostrato che la distruzione più o meno avanzata delle capsule surrenali non basti da sola a dar ragione della melanodermia. Se, per contro, la periferia delle capsule è affetta, la speciale colorazione della pelle non tarda a manifestarsi. La condizione organica sufficiente per provocare la comparsa e la successione dei sintomi cardinali della malattia sarebbe l'alterazione dei ganglii nervosi simpatici compresi nell'involucro fibroso delle ghiandole o addossati alla loro faccia esterna. L'alterazione dei ganglii nervosi pericapsulari essendo indispensabile per la produzione della malattia bronzina, si comprende come le capsule surrenali possano essere completamente infiltrate di materia tubercolare senza che ne derivi disturbo di sorta.

Malgrado l'importanza di queste ultime ricerche non siamo ancora in grado di definire la questione tuttora pendente sulla patogenesi del morbo di Addison: è esso la conseguenza d'una distruzione delle capsule surrenali, *teoria dell'insufficenza capsulare*, o la manifestazione d'un *profondo disturbo nel sistema nervoso simpatico?* È utile per ciò riassumere gli argomenti favorevoli o contrari a ciascuna delle due teorie.

Fin dalla sua prima Memoria Addison faceva alcune riserve sulla lesione delle capsule. " Tutte le volte, egli dice, che esiste, insieme col complesso dei sintomi da noi enumerati, la colorazione speciale della pelle, vi hanno tutte le ragioni per sospettare una malattia e soprattutto un'affezione maligna ed incurabile delle capsule ". Ma egli riconosce tosto esistere dei casi in cui le capsule sono alterate senza che i sintomi caratteristici della malattia abbiano esistito. In questo momento, egli considera la lesione organica delle ghiandole surrenali come un elemento della malattia e la pone allo stesso livello della tumefazione della milza nella malaria, e dell'ingorgo delle placche del Peyer nella febbre tifoidea. Tre anni dopo Addison modifica sensibilmente il suo modo di vedere: " Pur pensando che in certi casi è impossibile non considerare le alterazioni di colore subìte dall'ammalato come il risultato della lesione delle capsule, e probabilmente di questa lesione soltanto, sappiamo tuttavia che questi organi sono molto vicini al plesso solare ed ai ganglii semilunari, e sono anche in contatto con quelle parti che loro inviano un gran numero di nervi; *chi può dire quale influenza il contatto di questi organi ammalati può avere su questi grandi centri nervosi, e quale parte possono prendere questi effetti secondari nella produzione dei disturbi della salute generale, e degli altri sintomi osservati?* ".

Da questo momento è posto il problema, ed intorno a queste due ipotesi s'aggirano tutte le opinioni emesse fino a questi ultimi tempi.

La *teoria dell'insufficenza capsulare* contemporanea ai primi studi di Addison fu affermata in modo esclusivo da Hutchinson ed accettata in Francia da Trousseau, Lasègue, Féréol, Laguille. Sembrò ricevere una luminosa conferma dalle esperienze di Brown-Séquard. Secondo questo autore, le capsule surrenali sono indispensabili alla vita, la loro asportazione è sempre seguìta dalla morte degli animali in un lasso di tempo piuttosto breve. Gratiolet e Philippeaux contestarono il valore di queste esperienze, attribuendo la morte

alla peritonite ed all'epatite consecutive all'operazione. Harley credeva che questi fenomeni dovessero essere riferiti allo stiramento prodotto sui gangli semilunari al momento dell'operazione. In un lavoro posteriore Brown-Séquard mantenne le sue conclusioni; l'esito letale è tanto più rapido quanto più completa è stata l'asportazione; d'altronde la soppressione graduale della ghiandola è seguìta essa pure da morte. Una delle proprietà principali di questi organi consiste nel distruggere una sostanza dotata della facoltà di trasformarsi in pigmento; soppresse le capsule, questa trasformazione s'effettua, ed il pigmento s'accumula nel sangue. In seguito ad esperienze contraddittorie, Martin-Magron, Berruti, Chatelain, M. Schiff accettano le conclusioni di Gratiolet, di Philippeaux e di Harley, risguardanti il meccanismo della morte; del resto si osservarono degli animali che, dopo l'esportazione delle capsule, hanno potuto sopravvivere ancora per mesi (Martin-Magron e Chatelain).

La questione sembrava volesse cadere nell'oblio, quand'ecco recenti lavori l'hanno risollevata con vero interesse. In una serie d'esperienze Abelous e Langlois (1) tentano di stabilire che le capsule surrenali sono indispensabili alla vita, che la distruzione delle due capsule porta seco rapidamente la morte con tutti i fenomeni descritti da Brown-Séquard: paralisi del treno posteriore, poi dei muscoli respiratori. La morte è la conseguenza d'una vera intossicazione risultante dall'accumularsi nel sangue di una o più sostanze tossiche fabbricate nel lavorìo degli scambi nutritivi. Ufficio delle capsule surrenali sarebbe quello di elaborare una o più sostanze di natura sconosciuta destinate a neutralizzare i veleni così formati, e la cui azione si manifesta più specialmente sul sistema nervoso.

L'asportazione di una sola capsula è insuffìcente a produrre la morte; ma qualunque sia l'intervallo che corre fra la distruzione completa dei due organi, appena terminata la seconda operazione, compaiono i noti sintomi.

I veleni trattenuti nell'organismo sembra agiscano sulle estremità terminali dei nervi e sulle placche motrici allo stesso modo del curaro.

Per ben dimostrare l'ufficio indispensabile delle capsule surrenali, basta praticare sull'animale privato di fresco delle ghiandole, delle iniezioni d'estratto acquoso d'una ghiandola tolta da un animale sano; la vita si prolunga di qualche ora e le convulsioni sono evitate (Langlois e Abelous, Albanese, Brown-Séquard). Un altro procedimento, più dimostrativo ancora, consiste nell'introdurre nel sacco linfatico d'una rana privata delle sue capsule un frammento di ghiandola surrenale: la vita si prolunga ancora maggiormente. Si possono ottenere risultati ancora migliori innestando preventivamente un frammento di rene e la capsula surrenale corrispondente in un animale che deve essere operato. Se in capo ad un certo tempo, si distrugge l'innesto, gli animali muoiono di paralisi progressiva e rapida. D'altronde l'iniezione ripetuta del sangue di animali morti in seguito all'asportazione delle capsule determina in un animale sano fenomeni analoghi a quelli della curarizzazione, il che dimostra la estrema tossicità di questo liquido.

È inutile discutere qui sul significato puramente teorico di queste esperienze, in particolare sull'ipotesi, fatta da Langlois ed Abelous, della distruzione di sostanze cosidette curarizzanti da parte delle capsule surrenali. Considerando di tale questione il lato più pratico e ritenendo di queste esperienze la parte che da esse sembra incontrastabilmente dimostrata, risulta che la

(1) E. Abelous et P. Langlois, Recherches expérimentales sur les fonctions des capsules surrénales de la grenouille; In *Arch. de phys.*, 1892.

vita degli animali non è per nulla compromessa dall'asportazione di una sola capsula, e che la distruzione parziale della seconda permette all'animale di sopravvivere a lungo. Insomma le conclusioni di Abelous e Langlois, per ciò che riguarda le capsule surrenali, sono identiche alle nozioni già conosciute sull'estirpazione parziale o totale delle ghiandole, del corpo tiroide nella genesi della cachessia strumipriva, del pancreas nello sviluppo della glicosuria e dell'azoturia persistenti (*a*).

Conviene però accordare a queste ricerche, in ciò che concerne, ben inteso, la patogenesi del morbo di Addison, soltanto un valore relativo, perchè astenia non è per nulla sinonimo di paralisi, e, di più, manca la melanodermia. Prendendo per base di discussione le conclusioni sperimentali di Abelous e Langlois, non si può concepire la comparsa della cachessia bronzina se non dal momento in cui la funzione delle due capsule è seriamente compromessa; e se, a tutto rigore, si spiega così (come dimostra l'osservazione) l'assenza del morbo di Addison, malgrado la comparsa di tubercoli dalle due parti, non si può spiegare lo sviluppo della melanodermia e dell'astenia caratteristiche pel fatto di lesioni limitate ad una sola capsula (casi di Greenhow, Lancereaux, Alezais e Arnaud).

Pare insomma che la teoria dell'insufficienza capsulare non trovi un solido appoggio nei dati forniti dall'esperimento. La *teoria nervosa* è essa più in rapporto coi fatti?

Questa teoria venne enunciata la prima volta, come abbiamo detto, da Addison. Le alterazioni dei ganglii semilunari e del plesso solare sono considerate da Habershon come la causa vera dei sintomi astenici. Barlow suppone che

---

(*a*) [Recentemente J. Thiroloix (Seduta 2 febbraio 1894 della Société Anatomique di Parigi) portò a questo proposito un notevole contributo alla fisiologia delle capsule surrenali. Egli osservò che l'esportazione di una sola capsula soprarenale, nel cane, non produceva disturbo alcuno, l'altra ipertrofizzandosi. Se anche questa veniva estirpata, l'animale moriva in coma. L'esportazione di una capsula combinata collo schiacciamento e lacerazione dell'altra produceva un dimagramento lento e progressivo. Bastava lasciare in sito una porzione di capsula priva delle sue connessioni nervose perchè non sopravvenissero i fenomeni morbosi suaccennati. Conclude da ciò l'autore che le capsule soprarenali presiedono, coi loro elementi cellulari, la nutrizione generale.

A. G. Auld poi (A further repart on the suprarenal gland and the causation of Addison's disease; *Brit. med. Journ.*, 6 ottobre 1894, pag. 745) in appendice ad un suo antecedente lavoro sull'istologia normale delle capsule soprarenali e sulla loro funzione emolitica (*Brit. med. Journ.*, 12 maggio 1891) riporta brevi dati precisi sulla sostanza midollare delle capsule, sul loro sviluppo nei varii animali, sulla loro struttura nei mammiferi adulti, sulla funzione della sostanza midollare stessa, ed alcune esperienze fatte sull'argomento.

È un errore, secondo l'autore, credere che l'importanza delle capsule soprarenali derivi solo dai loro rapporti col morbo di Addison, chè la loro funzione sta in nesso coi più importanti processi vitali e può essere paragonata colla funzione della ghiandola tiroidea e della ghiandola pituitaria. La ghiandola tiroidea è un annesso del sistema respiratorio e presiede allo scambio gassoso del sangue e dei tessuti; la sua distruzione sperimentale o per malattia ha per conseguenza un disturbo nel ricambio gassoso ed una diminuzione nell'assimilazione dell'ossigeno nei tessuti del corpo (Andriezen). La ghiandola pituitaria è un annesso del sistema nervoso centrale e provvede questo di una secrezione acquosa, contenente ossigeno: la sua distruzione ha per conseguenza una depressione nella nutrizione dei centri nervosi. — Allo stesso modo le capsule soprarenali sono un annesso, una dipendenza del sistema vascolare dei reni, e sono egualmente in nesso intimo con alcune parti del sistema nervoso. La loro funzione è, per quanto si può dedurre dagli studi finora fatti, duplice: 1° quella di distruggere certi prodotti del ricambio del gruppo delle ptomaine; 2° quello di secernere una sostanza essenziale per la ematopoiesi. La loro distruzione ha per conseguenza una auto-intossicazione ed un profondo disturbo nella composizione chimica del sangue, in nesso con lesioni degenerative e nutritizie del sistema nervoso e digerente e con alterazione nella metamorfosi del pigmento (S.)].

si tratti d'una nevralgia speciale del gran simpatico; Schmidt, di Rotterdam, invoca la lesione dei ganglii semilunari; Mattei, di Siena, ammette che il morbo di Addison risulti di una speciale cachessia e di una nevrosi, o primitiva o sintomatica, che ha sempre sede nel gran simpatico o nel ganglio semilunare. L'alterazione delle capsule così ricche di filamenti nervosi, in rapporti stretti coi ganglii semilunari, contribuirebbe ad affrettare il corso di questa malattia. Martineau si dichiara partigiano della teoria emessa dal Mattei, opinione condivisa nell'anno stesso da Erichsen.

Jaccoud, fondandosi su sette osservazioni, delle quali abbiamo citato le principali (Quekett, Monro, Meyer, Addison, Schmidt, Van Andel, Habershon), difende senza riserva l'origine nervosa della malattia, e crede che le lesioni delle ghiandole surrenali siano accessorie e secondarie (1). Dopo di lui, Ball, Monro, H. Greenhow, Pye Smith, Powell e Sutton, Jurgens, Von Kahlden, Lancereaux hanno portato numerosi argomenti in favore di un'alterazione dei filamenti simpatici e dei ganglii semilunari. Secondo Lancereaux, le capsule non prendono parte alcuna alla genesi della malattia. Quando le alterazioni che in esse hanno sede si estendono ai filamenti nervosi che dai ganglii vanno alla capsula, esistono le condizioni favorevoli allo sviluppo della malattia. È ciò che si osserva frequentemente nella tubercolosi di questi organi.

Comprendendo così la successione dei fenomeni, si spiegano senza difficolta i casi di tubercolosi delle capsule surrenali senza astenia nè melanodermia, finchè le lesioni non hanno oltrepassato la zona capsulare propriamente detta. Raggiunta la periferia ed intaccati i nervi, compaiono i disturbi. Se l'irritazione del centro simpatico addominale è il fattore più importante nella genesi dell'affezione, non è necessario che la lesione sia doppia; la distruzione di una sola capsula, anche in un punto limitato, seguìta tosto dall'irritazione dei filamenti nervosi più vicini, segnerà la prima fase della sindrome addisoniana. Per conseguenza questa alterazione può essere differente dalla tubercolosi, e si sa che esistono parecchi casi indiscutibili di melanodermia nel còrso di un cancro della capsula surrenale; ora questi tumori sono quasi sempre unilaterali.

Nelle osservazioni antiche, essendo in generale male indicate, o mancanti le alterazioni dei filamenti del simpatico e dei ganglii semilunari, Alezais ed Arnaud hanno creduto, fondandosi sui loro casi, di poter sostenere che le alterazioni del sistema nervoso avevano sede alla periferia della capsula e nei ganglii pericapsulari. Se si accetta la teoria nervosa, evvi bisogno di localizzare a un territorio tanto ristretto la zona d'irritazione possibile? Parecchie osservazioni pare attestino il contrario, in ispecie quella di Raymond, nella quale tumori linfadenoidi prevertebrali avevano in parte distrutto il plesso solare. Il caso da noi studiato ha lo stesso significato. Richiamiamo le osservazioni assai numerose citate da Ball, Féréol, Guermonprez, di carie delle ultime vertebre dorsali o delle prime lombari, con complicazione d'ascessi per congestione, d'infiltrazione tubercolare, o d'ingorgo gangliare con partecipazione dei vicini plessi nervosi. Nieszkowski, Jeannin, Gubler hanno anche segnalato la degenerazione caseosa dei ganglii mesenterici come sola lesione apprezzabile in più casi di morbo d'Addison. Greenhow, oltre le lesioni dell'invoglio cellulare della capsula, rilevò parecchie volte la presenza di aderenze solide cogli organi vicini, quali il diaframma, il fegato, il pancreas, la vena cava, i reni e lo stomaco.

(1) Jaccoud, Sur les maladies bronzées; *Gaz. hebd.*, 1864.

L'invasione del tessuto connettivo pericapsulare produce come immancabile conseguenza l'inclusione dei nervi del plesso solare e surrenale entro un tessuto denso e indurito; e infatti nei casi in cui si è fatto l'esame dei nervi, il loro invoglio fibroso è stato trovato ipertrofico. In conseguenza si ammetterà che non solo i tumori della capsula surrenale, ma tutte le aderenze croniche della regione celiaca, solare e prevertebrale, i tumori di dette parti abbiano un'azione sui numerosi plessi nervosi che vi s'incontrano.

In appoggio alla teoria nervosa si sono addotte certe coincidenze, il cui valore ci sembra minimo; tale è l'osservazione di Schulz concernente un ammalato di sclerodermia, d'atrofia muscolare e di morbo bronzino. L'associazione del gozzo esoftalmico e del morbo di Addison, constatata da Oppenheim e Marie, è ancor meno importante, perchè, contrariamente alle nevrosi, l'affezione di cui trattiamo si sviluppa contemporaneamente a lesioni organiche manifeste. Si deve fare un'eccezione per l'osservazione, d'altronde discutibile in certe conclusioni, di Kalindero e Babès in cui sono riferite alterazioni del midollo spinale e delle radici anteriori, un'atrofia quasi completa delle due capsule ed un'ispessimento con indurimento del tessuto connettivo intorno al plesso solare.

Per qualche tempo la malattia bronzina fu considerata come uno dei comuni esiti delle affezioni cachettiche. Gubler, Teissier di Lione, Monneret, Béhier, Martin-Magron, Hardy, Sée, Chatelain, Landois, D'Hurlaborde credevano che le capsule surrenali al pari del sistema nervoso non avessero influenza sulla funzione cromatogena della pelle; la colorazione bronzina deriverebbe da una formazione esagerata di pigmenti in sito sotto l'influenza della cachessia.

È impossibile qui analizzare la discussione di tutte le ipotesi di secondo ordine emesse sulla patogenesi del morbo di Addison. In realtà le due sole teorie da esaminarsi sono quelle più sopra esposte: 1° la teoria dell'insufficienza capsulare; 2° la teoria nervosa (irritazione lenta del simpatico addominale). Contro la teoria capsulare si raggruppano tutti i casi nei quali la malattia si sviluppa con lesioni poco accentuate delle capsule, con lesioni unilaterali poco estese, senza lesioni. Vi si devono aggiungere casi eccezionali: osservazione di Martini, assenza di malattia bronzina in un uomo di quarant'anni morto di tubercolosi polmonare; malgrado la mancanza congenita delle capsule, i reni erano fusi in una massa unica; osservazione di Spender, melanodermia ben distinta in una donna di 53 anni, alla cui autopsia si potè constatare che le capsule non esistevano.

La teoria nervosa ha il vantaggio, come fa notare Jaccoud, di dare un'idea molto soddisfacente della natura della malattia; i vomiti, i dolori epigastrici e lombari, con o senza irradiazioni negli arti inferiori, le palpitazioni, le sincopi, le vertigini accompagnate da astenia progressiva e seguite dopo un certo tempo dalla melanodermia, non possono riconoscere come causa prima se non un disturbo nervoso del simpatico addominale. L'astenia si spiega bene coll'azione incessante del simpatico sul centro cerebro-spinale, azione che deve produrre fatalmente in capo ad un certo tempo un esaurimento completo del sistema nervoso, donde un rallentamento di tutte le funzioni alle quali esso simpatico presiede.

Si deve anche ammettere che se la malattia è talvolta incompleta, ridotta ai sintomi di astenia progressiva con vomiti e dolori senza melanodermia, ciò vuol dire che solo il grado dell'irritazione dev'essere considerato nella produzione della colorazione bronzina. Tale è l'opinione di Lancereaux e Laveran. L'irritazione prolungata del sistema nervoso conduce alla pigmentazione;

questo, tra i fenomeni del morbo di Addison, rappresenta il grado ultimo dell'eccitazione del simpatico addominale (Guay) (1). Questa spiegazione si accorda sufficientemente colla clinica, la quale dimostra che la melanodermia è quasi sempre un sintoma del periodo avanzato della malattia.

Per ispiegare la melanodermia si sono messe avanti quattro ipotesi. Secondo la *prima* (Béhier, Martin-Magron), le cellule epiteliali produrrebbero in posto e qui primitivamente il pigmento; secondo Chatelain, l'attività di queste cellule non si rivelerebbe che in seguito ad una eccitazione del simpatico. Una *seconda* opinione enunciata da Brown-Séquard, Testelin, Duclos, suppone che le capsule surrenali abbiano l'ufficio di far subire una modificazione speciale alla materia capace di fornire il pigmento. Come conciliare questa teoria colla mancanza congenita delle capsule, o coi casi osservati di distruzione della capsula senza melanodermia (Rokitansky, Mattei, Buhl)? Secondo una *terza* teoria il pigmento deriverebbe dal sangue, ma la sua ripartizione e produzione sarebbero sotto la dipendenza d'una eccitazione del gran simpatico (Von Kahlden, Nothnagel e Riehl) (*a*). Infine, *quarta* ipotesi, il pigmento sarebbe immagazzinato e distribuito dalle cellule del derma dette cromoblaste, corpuscoli pigmentarii analoghi a quelli che si trovano in certi animali inferiori; la loro funzione sarebbe presieduta, come quella dei cromoblasti della rana, da nervi speciali (Raymond, Guay) (2) (*b*).

[Prima di lasciare questo interessantissimo argomento piacemi ricordare brevissimamente, se non tutti, almeno i più importanti lavori italiani fatti in questi ultimi anni sull'eziologia del morbo di Addison, lavori che l'autore in grandissima parte neglesse.

---

(1) C. Guay, Essai sur la pathogénie de la maladie d'Addison; Thèse de Paris, 1893.

(*a*) [Anch'io ho potuto seguire in un caso di morbo di Addison il trasporto dei pigmenti dai vasi, per mezzo delle cellule bianche, nello strato di Malpighi, come constatarono Nothnagel e Riehl (S.)].

(2) M. Raymond, De la pigmentation dans la maladie d'Addison; *Arch. de Phys.*, 1892.

(*b*) [Gabbi, dal particolare reperto di abbondante pigmento fresco nel midollo delle ossa, venne alla deduzione che nel morbo di Addison la formazione di pigmento si debba ad uno squilibrio fra produzione e distruzione delle emazie, con prevalenza di quest'ultima; il pigmento ematico depositato prima nel midollo e poi entrato nel circolo, non trovando nelle cause ordinarie di trasformazione quell'iperattività valevole ad eliminarlo del tutto, nè uscendo dall'organismo per le classiche vie di eliminazione (intestino colla bile, reni colle urine), viene a depositarsi sulla cute come succede in quelli che fanno uso lungo e continuato di piccole dosi di sale d'argento, di colori d'anilina; lo stesso processo si avrebbe nella cachessia palustre, dove però è nota la causa della distruzione del globulo rosso, mentre questa causa si ignora ancora pel morbo di Addison. — Devo notare però che mentre Gabbi non riscontrò alterazioni nella secrezione di pigmenti per le urine, Kummer, in un caso di morbo di Addison, osservò notevole aumento di urobilina nelle urine, e così pure Kocher, come Rosenstein, ed altri dopo di lui, avrebbero notato indicanuria abbondante. Ma questo fatto non sarebbe contrario alla opinione del Gabbi, che anzi in certo qual modo potrebbe servire come nuovo argomento di riprova dell'attendibilità del suo concetto.

Nel lavoro, citato a pag. 388, di Tizzoni si trova un'altra conferma dell'origine ematica del pigmento nella malattia in questione; anch'egli avrebbe osservato alterazioni delle pareti vascolari e spesso emorragie, ciò che io pure ho riscontrato nell'uomo, e che si potrebbe mettere in rapporto con un'alterazione del simpatico.

L'influenza del simpatico sulle pareti vasali è oramai dimostrata: De Giovanni fu uno di quelli che prima di tutti portò il maggior contributo alla questione. Solo per citare un fatto ricorderò come in un caso di morbo di Addison, che io ebbi occasione di studiare, e nel quale era evidente la partecipazione del simpatico addominale all'affezione, non che spiccata la degenerazione caseosa delle capsule soprarenali, ho potuto notare un'ateromasia diffusa, più marcata nel distretto dell'aorta addominale, quasi trasformata in un vero tubo calcareo; ed era appunto il simpatico addominale quello che presentava i segni di più grave alterazione (S.)].

Anzitutto dobbiamo ricordare che, fino dal 1879-1884, Foà e Pellacani (P. Pellacani, Intorno agli effetti tossici delle diluzioni acquose degli organi freschi; *Archivio per le Scienze mediche*, di Bizzozero, vol. III, 1879 — P. Foà e P. Pellacani, Sul fermento fibrinogeno e sulle azioni tossiche esercitate da alcuni organi freschi; *Archivio per le Scienze mediche*, vol. VII, 1884) notarono come l'estratto acquoso delle capsule soprarenali fresche, iniettato negli animali, riuscisse sempre velenoso, senza però che potessero isolare la sostanza venefica.

In seguito Fr. Marino-Zuco (Ricerche chimiche nelle capsule surrenali; *Rend. della R. Accademia dei Lincei*, 1888), confermando i risultati di Foà e Pellacani, osservò che l'azione venefica cessava appena l'estratto acquoso era trattato con un acido o con una base, e riuscì ad estrarre da grandi quantità di materiale, con diversi procedimenti, sempre della *neurina* in piccola quantità, e dell'acido fosfoglicerico, nonchè altri acidi fosforati, di cui non potè precisare la composizione. L'iniezione negli animali di questi acidi combinati colla neurina vi riproduceva fenomeni identici a quelli prodotti dall'estratto acquoso delle capsule, e, ciò che è più importante, anche il fosfoglicerato di neurina (più tossico del cloridrato), preparato artificialmente, induceva negli animali sintomi di avvelenamento affatto simili a quelli prodotti dall'estratto acquoso di capsule surrenali. Concludeva quindi Marino-Zuco da queste osservazioni, che le capsule soprarenali dovevano avere per ufficio di distruggere o scomporre la neurina: quando sono lese le capsule surrenali, questa si accumula nell'organismo e penetrando nel circolo produce i fenomeni di una lenta autointossicazione, che ci viene rappresentata dalla sindrome di Addison. E diffatti più tardi lo stesso Marino-Zuco e Dutto (Ricerche chimiche sul morbo di Addison; *Bollett. della Regia Accademia medica di Roma*, 1890-91, fasc. 4°) poterono, nelle urine degli ultimi dodici giorni di vita di un caso di morbo di Addison, dimostrare la presenza della neurina. Queste osservazioni, come si vede, collimano con quelle di Langlois e Abelous, i quali però rimasero indietro agli autori italiani in ciò che non giunsero ad isolare la sostanza o le sostanze venefiche, curarizzanti secondo loro, alla cui distruzione sarebbero deputate, nella opinione di Abelous e Langlois, le capsule surrenali.

Recentemente (Société de Biologie de Paris, seduta 3 marzo 1894) gli stessi due autori, Langlois ed Abelous, osservarono che il sangue degli animali, ai quali erano state esportate le capsule soprarenali, produceva, negli animali a capsule surrenali intatte, fenomeni passeggieri di avvelenamento, senza però ucciderli, mentre uccideva gli animali stati prima privati di capsule surrenali. L'estratto di capsule surrenali diminuiva manifestamente il potere tossico del siero sanguigno. Più tardi poi (Seduta 19 maggio 1894 della Société de Biologie de Paris) Langlois e Charrin riuscirono a dimostrare che il *potere antitossico delle capsule surrenali* superava notevolmente quello dei muscoli, potendo essere pareggiato a quello del fegato.

Le osservazioni di Abelous e Langlois vennero confermate da Chauffard (L'intoxication addisonienne; *Semaine médicale*, 1894, n. 10), il quale però crede che il morbo di Addison sia dovuto ad una duplice lesione, alla distruzione pressochè totale delle capsule surrenali, ed alla irritazione, per compressione da sclerosi, dei ganglii simpatici vicini. Di solito, osserva Chauffard, l'infiltrazione caseosa delle capsule ha per effetto di produrre le due lesioni. Ma, verificandosene solo una, possiamo osservare la tubercolosi delle capsule senza melanodermia, oppure le lesioni simpatiche con melanodermia, ma senza degenerazione capsulare. Poichè Chauffard sostiene che la pigmentazione cutanea

non possa spiegarsi solo coll'autointossicazione, ma che dipenda da lesioni irritative dei ganglii perisurrenali, o semilunari, o del plesso solare. La teoria nervosa come quella della insufficienza capsulare da sole non possono, secondo lo stesso autore, spiegare tutti i sintomi della malattia, mentre li spiegherebbero completamente le due teorie riunite, la simpatica e la capsulare.

Manfredi Albanese (La fatigue chez les animaux privés de capsules surrénales; *Arch. ital. de Biologie*, 1892, fasc. 2) osservò che l'eccitazione faradica, ripetuta ogni 2 secondi, sui muscoli di rane normali produceva, dopo breve tempo, la paralisi, la quale però scompariva dopo poche ore; nelle rane invece, state private di capsule soprarenali e sottoposte alle stesse eccitazioni, i fenomeni prodotti dalla fatica andavano sempre più accentuandosi, finchè l'animale moriva in uno stato di paralisi completa. I fenomeni presentati dalle rane scapsulate, che morivano in seguito alla fatica, erano precisamente identici a quelli delle rane, pure state private delle capsule surrenali, ma lasciate poi in riposo. L'unica differenza consisteva in ciò, che nelle rane lasciate in riposo l'insorgenza di tali fenomeni non avveniva che 5-6 ore dopo l'ablazione delle capsule; nelle rane sottoposte a fatica invece si verificava immediatamente all'atto dell'eccitazione, ed i sintomi tossici si sviluppavano con maggior rapidità. Identici fenomeni l'autore constatò nei conigli. Queste osservazioni collimano con quelle di Abelous, Langlois e Charrin (*a*), i quali videro, a mezzo dell'ergografo di Mosso, che negli ammalati di morbo di Addison la resistenza alla fatica è minima (La fatigue chez les addisoniens; *Arch. de Phys.*, 1892, pag. 721): è quello che si verifica, ed essi pure constatarono, nelle rane scapsulate. Da queste e da altre osservazioni i suddetti autori dedussero che i veleni che si accumulano nell'organismo dopo la distruzione delle capsule surrenali, e che queste hanno l'ufficio di distruggere, sono analoghi a quelli prodotti dalla fatica: diffatti gli estratti di muscoli di rane scapsulate, come quello di muscoli di rane tetanizzate, iniettati in rane scapsulate, producono egualmente paralisi e morte in due ore, e gli animali presentano eguali curve della fatica, sia che loro vengano iniettati estratti di muscoli tetanizzati che di muscoli di rane scapsulate (*b*).

Anche Albanese venne indotto dalle sue esperienze ad emettere l'ipotesi che le " capsule surrenali sieno precisamente destinate a distruggere od almeno a trasformare le sostanze tossiche che, per l'effetto del lavoro dei muscoli e del sistema nervoso, si producono nell'organismo ". A conferma di ciò la clinica dimostra che spesso il morbo di Addison insorge in seguito a fatiche ed a forti patemi d'animo, e che i sintomi della malattia si accentuano dopo un intenso lavoro fisico od intellettuale. Ora Mosso sostiene che le sostanze

---

(*a*) E. Boinet (Résistance à la fatigue de 11 rats décapsulés depuis cinq et six mois (*C. R. Soc. de Biologie*, 6 aprile 1895, pag. 273) praticò pure ricerche sulla fatica in 11 topi, ai quali da parecchi mesi aveva estirpato le capsule, facendoli correre in una ruota girante finchè cadessero al suolo dalla fatica. Questo risultato si ottenne dopo 80, 67, 90, 73, 60, 64, 69, 25, 116, 64 e 45 minuti, mentre quattro topi normali resistettero 66, 76, 125, e 140 minuti. Ciò indicherebbe che la resistenza alla fatica è minore anche nei topi scapsulati.

(*b*) Analoghi risultati, ottenne recentemente Boinet. Egli (Soc. d. Biol. de Paris, 27 luglio 1895) trovò che la tossicità degli estratti muscolari è aumentata dalla fatica, dalla *estirpazione delle capsule surrenali seguìta da morte rapida*, dalla medesima *estirpazione seguìta da aumento di lavoro muscolare*. L'estirpazione recente delle capsule surrenali diminuisce la resistenza dei topi agli effetti tossici dei diversi estratti muscolari. Le iniezioni di dosi medie di estratto muscolare di topi cui vennero estirpate le capsule surrenali e che furono sottoposti a lavoro eccessivo non diminuiscono la resistenza alla fatica, prodotta da scariche elettriche, in topi a cui si è estirpata la tiroide, la milza o si è legata una capsula e si è fatto l'innesto peritoneale dell'altra.

che si formano nell'organismo in seguito a fatica muscolare sono le stesse che si producono dopo lavori intellettuali o patemi d'animo. Queste sostanze, se non sono in quantità eccessiva, negli individui normali, producono per lo più effetti trascurabili, quando è integra la funzione delle capsule surrenali, ma riescono eminentemente velenose, quando le capsule sieno alterate, e quindi sia abolita o lesa la loro funzione normale.

Altri studii di Fr. ed S. fratelli Marino-Zuco (Ricerche sul morbo di Addison; *Rend. della Regia Accademia dei Lincei*, 1892 — *Riforma medica*, 19 marzo 1892) vennero a confermare sempre più la teoria capsulare del morbo di Addison. Ripetendo le esperienze di Brown-Séquard, essi trovarono che gli animali morivano al 3°-5° giorno dall'ablazione delle due capsule surrenali; se invece si esportava una sola capsula, l'animale sopravviveva, salvo a soccombere a sua volta pure dopo 5-6 giorni se anche questa seconda capsula veniva esportata. I fenomeni che presentavano gli animali erano: abbattimento, paresi degli arti inferiori, convulsioni, dilatazione pupillare, e talora anche opistotono. All'autopsia non si trovava altra lesione, fuori dell'ablazione delle capsule, capace di spiegare la morte. Anche Thiroloix, come ricordammo, osservò gli stessi fatti (nota a pag. 381).

Negli animali, stati privati di una sola capsula, si notarono dai frat. Marino-Zuco, dopo 15-20 giorni, macchie pigmentate in varie parti della cute e alla lingua. L'iniezione di colture di varii microorganismi nelle capsule soprarenali produceva la comparsa, dopo 14-25 giorni, delle stesse macchie pigmentarie alla cute ed alla lingua. Le iniezioni, nei conigli, di 4 cmc. al giorno di una soluzione di neurina al 5 %, dava luogo, dopo 6-8 giorni, a sintomi di avvelenamento analoghi a quelli osservati dopo l'ablazione delle capsule soprarenali. Se l'iniezione era solo di 2 cmc. al giorno comparivano bensì le macchie cutanee, ma non i fenomeni tossici generali. Gli animali, nei quali si vedevano prodursi le pigmentazioni accennate, presentavano pure indicanuria.

Manfredi Albanese pure (Ricerca sulla funzione delle capsule surrenali; *Rend. della R. Accademia dei Lincei*, serie V, vol. I, 1° sem. — *Arch. it. di Biol.* di Mosso, vol. XVIII, 1893, pag. 49), nello studiare quali sostanze tossiche sono modificate dalle capsule surrenali, fissò precisamente la sua attenzione sulla neurina, e trovò che piccole dosi di neurina, insufficienti per una rana normale, sono già capaci di produrre gravi sintomi di avvelenamento, ed eziandio la morte, in una rana, stata prima privata delle capsule surrenali; nella rana scapsulata la morte si ottiene sicuramente con 0,001 di neurina, mentre la dose mortale più debole per una rana normale di media grossezza è di 0,004. Anche i conigli si comportano allo stesso modo delle rane, benchè il fatto sia in essi meno evidente, per cui Albanese viene alle stesse conclusioni dei dott. Marino-Zuco, che cioè " probabilmente le capsule surrenali hanno per funzione di modificare la neurina che si produce nell'organismo ".

Infatti Marino-Zuco e Martini (Presenza della neurina nel sangue; *Atti della R. Accademia dei Lincei*, 1894, vol. III, fasc. 8 — *Arch. ital. di Biologia* di Mosso, vol. XXI, 1894) riscontrarono più volte la presenza nel sangue normale di neurina e di acido fosfoglicerico, le quali sostanze deriverebbero dalla scomposizione delle lecitine; organi speciali (le capsule) avrebbero per funzione di trasformare questa base tossica, che accumulandosi diverrebbe certamente mortale per l'organismo. E Gauthier, studiando i prodotti regressivi dell'attività muscolare, riscontrava fra essi la colina e la neurina.

Al Congresso medico internazionale di Roma (1894) Carbone confermava le osservazioni di Langlois e Abelous, di Marino-Zuco ed Albanese (Neurina e

capsule surrenali; *Atti dell'XI Congr. med. internaz.*, Roma 1894 — *Patologia generale*, pag. 30). Egli poi, studiando il comportamento della neurina introdotta nell'organismo di cani normali e scapsulati, trovò che mentre i primi sopportano, senza presentare il minimo segno patologico, l'iniezione sottocutanea di piccole dosi di neurina, nei secondi si ha immediatamente la comparsa della salivazione, e, dopo poche ore, l'insorgere di sintomi gravissimi, vomiti, scariche diarroiche, paralisi del treno posteriore. Inoltre riscontrò che la eliminazione della neurina per l'urina si comporta in modo eguale nei cani sani e in quelli che hanno subìto l'asportazione dei tre quarti delle due capsule. Per questi risultati Carbone emette due ipotesi: 1° Ricordando che Marino-Zuco aveva trovato la neurina immensamente più tossica allo stato di fosfoglicerato che non a quello di cloridrato, non sarebbe impossibile che negli animali scapsulati esistesse nel sangue una forte quantità di acido fosfoglicerico, che, legandosi alla neurina, ne esaltasse di molto la tossicità (si sa che l'acido fosfoglicerico si contiene in abbondanza nell'estratto acquoso delle capsule); oppure 2° la neurina iniettata andrebbe a prendere parte alla formazione di composti lecitinici, e, mentre nell'animale sano la neurina troverebbe nelle capsule surrenali ciò che le occorre per formare della lecitina, nello scapsulato, mancando questa fissazione, intaccherebbe le lecitine dei centri nervosi, dando luogo a gravi fenomeni d'intossicazione.

Pur non volendo essere troppo esclusivo, io propendo per mio conto piuttosto verso la prima ipotesi di Carbone, ricordando come nel morbo di Addison vi sia una forte ematolisi, e come F. Kraus (Ueber d. Alkalescens des Blutes bei Krankheiten; *VIII Congr. f. inn. Med.*, 1889, pag. 427) abbia trovato nel plasma sanguigno dei febbricitanti i derivati della lecitina, tra gli altri l'acido fosfoglicerico, la cui comparsa egli, a buon diritto, mette in rapporto colla distruzione dei corpuscoli rossi, ricchi di lecitina.

Soggiungerò ancora come in favore della origine capsulare del morbo di Addison, e contro la teoria simpatica possano invocarsi le ricerche anatomopatològiche di Lubinoff e di Foà, i quali trovarono (in 250 casi il primo, in 140 il secondo) alterazioni del simpatico senza i sintomi della malattia, nonchè le osservazioni sperimentali di Bonome e di Lustig.

Bonome trovò che l'estirpazione dei ganglii celiaci, con parziale distruzione del plesso solare, produce costantemente, nei conigli, una più o meno estesa atrofia dei plessi nervosi intestinali con marasmo generale. L'atrofia si verifica tanto nel plesso di Meissner che in quello di Auerbach, e questi plessi si presentano ancor più alterati quando si ostacoli il circolo sanguigno refluo dello intestino.

Lustig poi avrebbe osservato, in seguito all'estirpazione del plesso celiaco, nei cani e nei conigli, non come Munk e Klebs, costantemente mellituria persistente e atrofia del pancreas, ma solo acetonuria e questa sempre, ed accompagnata solo nei primi giorni da mellituria; dopo l'estirpazione la puntura di Cl. Bernard (del 4° ventricolo) aveva ancora influenza. Irritando il plesso celiaco con una corrente elettrica o con acido acetico diluito, Lustig riscontrò pure, nelle 24 ore susseguenti, acetone in quantità nelle orine; non trovò costante in tale caso la glicosuria e ad ogni modo solo nella prima mezz'ora dell'irritazione. L'acetonuria era lieve oppure grave, ed allora accompagnata da albuminuria e dimagramento. Queste osservazioni sono in relazione con quelle di Eckardt, che aveva osservato idruria per lesione dei ganglii del simpatico (taglio dello splancnico), e di Dickinson e Schapiro, i quali avevano visto, accanto al diabete mellito, degenerazione, pigmentazione, stravasi

e dilatazioni vascolari nel distretto del plesso celiaco e del nervo grande splancnico, ed infine con quelle più recenti dei frat. CAVAZZANI, i quali trovarono che l'eccitazione del plesso celiaco aumenta la glicogenesi epatica (Le funzioni del pancreas e loro rapporti colla patogenesi del Diabete; Venezia 1892).

Occorre però subito notare che le esperienze di Pfeiffer, condotte con somma diligenza, hanno escluso la poliuria e la diarrea come consecutive all'estirpazione del plesso celiaco; solo talora, ma non costantemente, si sarebbe avuto mellituria. In nessun caso Pfeiffer riscontrò atrofia del pancreas (noto come Bonome abbia visto succedere atrofia della milza e del fegato all'estirpazione dei ganglii celiaci), solo qualche rara volta acetonuria, e in due casi albuminuria. Pfeiffer attribuisce i risultati di Lustig al sublimato usato come disinfettante e ritiene che i disturbi sieno dovuti all'atto operativo ed in parte forse anche alla elaborazione ed all'assorbimento del cibo introdotto, in seguito all'estirpazione del plesso celiaco, ma che questi disturbi sieno capaci di compenso, come dimostrano gli animali che sopravvivono. Queste critiche di Pfeiffer diedero luogo ad una polemica brillantemente sostenuta da Lustig.

Soggiungerò (e sarò breve ed incompleto) ancora come Armand di Moreau abbia potuto produrre la diarrea negli animali ai quali praticava profonde lesioni del simpatico addominale.

Come si vede tutte queste ultime osservazioni esperimentali spiegano solo alcuni sintomi del morbo di Addison, ma non tutta la malattia; spiegano, fra le altre cose, la presenza dell'atrofia della mucosa intestinale in tale morbo, per la quale alcuni autori, Austin, Flint e Gilliam, si indussero a credere la malattia dovuta ad atrofia delle ghiandole stomacali, opinione che nessuno oramai più accetta.

Il morbo di Addison è una malattia complessa, dovuta a lesione delle capsule soprarenali, ma nella cui sintomatologia si notano molto spesso, per non dire quasi sempre, segni di lesione funzionale del simpatico, e ciò perchè la natura stessa dell'alterazione capsulare è tale che quasi sempre il simpatico addominale viene interessato, come del resto lo dimostrano i reperti anatomopatologici. La struttura poi delle capsule soprarenali e la loro embriologia ci spiegano abbastanza bene come la loro lesione debba dare origine a sintomi dovuti alla funzione ghiandolare, e a sintomi dovuti ad alterazione del sistema nervoso. Anche recentemente R. FUSARI (Studio sullo sviluppo del simpatico e delle capsule surrenali nei polli e nei mammiferi; *Arch. per le Scienze med.*, vol. XVI, n. 14) potè mettere fuori di dubbio il fatto che alla formazione dell'abbozzo delle capsule surrenali entrano due specie di elementi: gli uni di derivazione dell'epitelio peritoneale, gli altri di derivazione dei ganglii del simpatico, e che fra i ganglii del plesso solare restano inclusi anche elementi di derivazione dell'epitelio peritoneale; nei mammiferi va presto perduta la struttura lobulare delle capsule surrenali, ma ciò non ostante gli elementi si ordinano in modo che quelli di derivazione epiteliale formano la sostanza corticale, quelli di derivazione nervosa la sostanza midollare, senza che siasi dallo stesso autore potuto stabilire che questa sostanza sia formata esclusivamente di questo secondo ordine di elementi. Inoltre il Fusari sostiene che le capsule surrenali dei mammiferi sono più altamente organizzate degli organi corrispondenti dei vertebrati inferiori, e quindi non possono essere considerate come rudimentarie, e che la loro funzione non persiste solamente durante la vita embrionaria e fetale, ma persiste anche nell'adulto.

Così veniva a poco a poco sempre più sviluppandosi in Italia, per opera di valenti osservatori, la teoria capsulare del morbo di Addison, la quale pare oramai la più accettabile. Dobbiamo però far cenno qui degli studi di quegli altri non meno valenti cultori delle scienze mediche, i quali invece espressero sull'argomento idee diverse.

E fra i primi ci piace citare il Tizzoni (Ueber die Wirkungen der Exstirpation der Nebennieren auf Kanichen; *Ziegler's Beitr. zur path. Anat.*, ecc., Bd. VI, H. 1, 1889), il quale, non discostandosi molto in fin dei conti dalle idee di Brown-Séquard, ammette che la distruzione delle capsule soprarenali agisca per mezzo del simpatico sul sistema nervoso centrale, e crede che molti disturbi materiali e funzionali della malattia bronzina si possano spiegare solo con quelle lesioni nervose. Egli trovò nei conigli, in seguito all'estirpazione di una o di tutte e due le capsule soprarenali, alterazioni degenerative nel cervello, nel cervelletto e nei nervi periferici, più specialmente poi nel pavimento del 4° ventricolo, e all'origine di alcuni nervi cerebrali (8°, 9°, 10°, 11° paio), nel canale centrale del midollo e circostanze; di qui, per la commessura bianca, le alterazioni si estenderebbero alle corna grigie anteriori e posteriori; talora l'autore trovò distruzione di tutto un corno posteriore (!). Le lesioni, che avevano la sede loro specialmente nella sostanza grigia e nella pia madre, erano sempre accompagnate da forte congestione, disturbi della circolazione linfatica, alterazioni delle pareti vascolari, emorragie, ecc.

Per queste osservazioni, criticate però acerbamente da H. Stilling (À propos de quelques expériences nouvelles sur la maladie d'Addison; *Revue de Méd.*, 1890, n. 10), Tizzoni propende ad ammettere, come dicemmo, più l'origine nervosa che la discrasica del morbo di Addison, e questa sua idea troverebbe piena conferma, secondo lui, nelle cause che spesso producono la malattia (forti emozioni, gravi dispiaceri, spavento, ecc.), e nei sintomi clinici coi quali sorge il morbo.

Per questi fatti Rossbach, appoggiandosi solo a studii eziologici e semeiologici, già fin dal 1870 sentiva la necessità di far derivare il morbo di Addison da una lesione materiale e funzionale, ignota del resto, del sistema nervoso centrale. Questa non sarebbe per Rossbach una lesione da localizzarsi solo nel simpatico, ma invece si tratterebbe di un disturbo funzionale finora non riconoscibile di tutto il sistema nervoso, che starebbe in intimo, ma non necessario, rapporto colle capsule soprarenali. A queste idee di Rossbach darebbero una base sperimentale più che le ricerche di Tizzoni, che offrono troppo facile il fianco alla critica, quelle di Carbone, qualora fosse dimostrata vera la sua seconda ipotesi.

In un caso di morbo di Addison, con tubercolosi delle due capsule soprarenali (il simpatico addominale era tutto immerso in un ammasso di connettivo fibroso che ne difficoltava la dissezione) ho sezionato il bulbo, il midollo spinale e parte del cervello, ma non ho potuto riscontrare nessuna delle alterazioni descritte dal Tizzoni.

Condivide in parte le idee del Tizzoni il dott. R. Supino (Sulla fisiologia delle capsule surrenali; *Riforma medica*, 1892, volume III, pagg. 685-691 — Ricerche chimiche e considerazioni cliniche nella malattia di Addison; *Il Morgagni*, 1893), il quale non riuscì a trovare la neurina nelle urine di un caso di morbo di Addison, ed inoltre riscontrò sempre normale, con Colasanti e Bellati, il coefficiente urotossico in tale affezione. Pur non negando la partecipazione delle capsule soprarenali alla produzione della malattia, questo autore fa notare, con Tizzoni e De Dominicis, che l'ablazione delle capsule non produce

una malattia cronica, come il morbo di Addison, e che talora i conigli, *compresi gli albini*, sopravvivono mesi ed anni, e ciò non ostante il siero di questi animali scapsulati ha un'azione tossica, curarizzante, manifesta, tossicità che è maggiore negli animali privi di tutte e due le capsule, che in quelli stati privati di una sola capsula, e persiste a lungo, anche per qualche anno dopo l'estirpazione delle capsule. Inoltre Supino fa osservare che i sintomi dell'avvelenamento acuto per neurina, sono, nel coniglio, differenti da quelli che si ottengono coll'estirpazione delle capsule surrenali, negli stessi animali. Per tutte queste ragioni crede Supino che si dovrebbe pensare piuttosto che la malattia di Addison sia dovuta " a lesioni del sistema nervoso centrale e periferico (analoghe a quelle riscontrate da Tizzoni), lesioni causate da una lenta intossicazione, non però da *neurina* ". Così si spiegherebbero, secondo Supino, i casi in cui mancano le alterazioni capsulari (*a*) collo ammettere una lesione primaria del sistema nervoso centrale e del simpatico, fatto questo ultimo che verrebbe provato anche dall'indicanuria, che egli riscontrò nel suo caso. E con tale ipotesi Supino cerca di spiegare le osservazioni in cui esistono lesioni capsulari e manca la pigmentazione: egli ammette in questi casi una intossicazione acuta, cui il paziente non ha potuto resistere, soccombendo prima che tutte le lesioni, comuni ad osservarsi in tale affezione, abbiano avuto tempo di manifestarsi.

Infine De Dominicis (*Giornale dell'Associazione dei medici e dei naturalisti*, 1894) sopracitato osserva che l'ablazione di ambe le capsule induce la morte in poche ore con fenomeni di *shock* e collasso, specialmente da parte del cuore, e con istupefazione. Questi fatti, secondo lui, sarebbero contrarii all'ipotesi che la morte sia dovuta ad un'autointossicazione per l'impedita azione depuratrice delle capsule soprarenali, ma parlerebbero in favore di un'azione neurolitica. Il che sarebbe in armonia colla struttura delle capsule, che hanno più l'aspetto di un intricato plesso nervoso che di ghiandole, e spiegherebbe, secondo lo stesso autore, le osservazioni fatte da Addison, Tizzoni, ed altri, le quali dimostrarono che l'estirpazione, anche parziale, delle capsule soprarenali dà luogo a lesioni gravi del midollo.

Da questo brevissimo cenno, che non ha nemmeno la pretesa di essere completo, su alcuni fra i principali lavori italiani intorno al morbo di Addison, appare chiaro il poderoso contributo portato dalla nostra nazione alla risoluzione della difficile questione, riguardante l'eziologia di una malattia così interessante e così grave. Sembra ad ogni modo, da quel poco che si riferì, di poter dedurre che la teoria capsulare tende sempre più a prendere il sopravvento sulla teoria nervosa, i cui sostenitori vanno facendosi ognora più scarsi, perchè sono man mano battuti in breccia tutti gli argomenti portati avanti onde appoggiarla (*b*) (S.)].

(*a*) A me pare che non si debba almanaccare troppo per ispiegare i casi in cui le capsule sono lese e mancano i sintomi del morbo di Addison, o viceversa quelli in cui esistono i sintomi del morbo di Addison, e le capsule sono integre, o i casi di assenza di malattia bronzina (Martini), o di melanodemia (Sperder), con mancanza congenita delle capsule: la lesione capsulare potrebbe anche essere funzionale, o tale da sfuggire ai nostri esami, o limitata alle capsule succenturiate, oppure, nei casi di mancanza congenita delle capsule, le capsule succenturiate potrebbero ipertrofizzarsi e sostituire nella funzione le capsule normali mancanti. Nella Patologia della tiroide si riscontrano casi analoghi (V. gli studi di Balfour, di Stilling, di Fusari, ecc.).

(*b*) [A chi volesse penetrare ancora più addentro nella fisiopatologia delle capsule soprarenali suggeriamo la lettura, oltrechè dei lavori citati, pure delle pubblicazioni più recenti di Oliver e Schafer, di Mac Munn, di Coussade, di Pilliet (*Arch. de Phys. norm. et path.*, n. 3, 1895), di Szymonowicz e Cybulski (rif. in *Centralblatt f. Physiol.*, n. 4, Bd. IX, 1895). Cybulski sostiene che: " l'orga-

Cura. — Davanti ad una malattia della quale non esiste forse un solo caso autentico di guarigione, si sarebbe tentati d'abbandonare ogni idea di cura. Ciononostante parecchi autori, e fra essi principalmente Greenhow, consigliano dei metodi, se non curativi, capaci almeno di rallentare il decorso della malattia e la comparsa degli accidenti. La precedenza era data da Greenhow ai ricostituenti, e fra essi all'olio di fegato di merluzzo. Gli si sostituiva, quando esso era mal tollerato, la glicerina con sesquicloruro di ferro; fra gli altri tonici si sono consigliate le preparazioni di china ed una alimentazione sostenuta, quando lo stato delle funzioni digestive lo permette.

Contro i vomiti si può usare l'acqua cloroformizzata, il creosoto, l'acquavite, le bevande effervescenti o ghiacciate, l'etere, le inalazioni d'ossigeno. A tutto rigore una revulsione energica in corrispondenza dello stomaco, senapismi, vescicatori, polverizzazioni di etere, possono allontanarne il ritorno.

Greenhow consiglia di non usare i purganti contro la stipsi, perchè, a suo parere, questo intervento è stato spesso il punto di partenza di una diarrea irrefrenabile. Jaccoud e Semmola (1) parlano dell'uso dell'elettricità nel periodo astenico terminale della malattia; gli effetti di questa cura che senza dubbio merita nuovamente di essere adottata, sono oggi ancora mal determinati. Si può infine, seguendo l'esempio di Brown-Séquard, Abelous e Langlois, sperimentare le iniezioni di succo di capsula surrenale. È un mezzo indiretto per sapere se realmente la distruzione delle capsule abbia la parte più importante nella patogenesi di questa affezione.

---

nismo, sottoposto a continui impulsi che mantengono viva la eccitabilità dei centri nervosi, possiede una ghiandola speciale (le capsule surrenali), la quale fabbricherebbe una sostanza deputata a mantenere l'attività dei tre centri bulbari: centro respiratorio, del vago, e vasomotorio. Senza questa ghiandola la vita è impossibile, perchè non bastano le lievi eccitazioni esterne a mantenere continua ed eguale l'attività dei detti centri, necessari per l'esistenza „ (S.)].

(1) Semmola, De la pathogénie nerveuse de la maladie d'Addison; Congrès de Londres, 1881; *Gaz. hebd.*, 1881.

INDICE DELLE MATERIE

contenute nel Volume V, parte seconda

W. ŒTTINGER — Reumatismo articolare acuto.

A. BRAULT — **Malattie dei Reni e delle Capsule surrenali.**

INDICE DELLE FIGURE

contenute nel Volume V, parte seconda

RICETTARIO

Volume V, Parte 1ª

Pericardite.

1148. Pr. Polvere di foglie di digitale . . . . . . gr. 0,20-0,60
Inf. in acqua calda . . » 150
Sciroppo di menta (o di scorza di arancio) . » 25
S. a cucchiai in 24-48 ore.

1149. Pr. Polvere di foglie di digitale . . . . . . gr. 0,25-0,60
Acqua fredda. . . . » 200
Si maceri per 12 ore, si filtri e si aggiunga:
Sciroppo di uva ursina (o delle cinque radici, o di ononide spinosa) gr. 30
S. a cucchiai in 24-48 ore.

1150. Pr. Tintura alcoolica di digitale . . . . . . gr. 20
S. VIII goccie per volta, 4 volte al giorno in acqua o vino.

1151. Pr. Acqua di lauro ceraso gr. 10
Tintura di digitale . . » 2
D. in boccetta contagoccie.
S. due volte al giorno VIII goccie, nel cardiopalmo.

1152. Pr. Polv. difoglie di digitale gr. 0,20
Cloridrato di chinina . » 0,40
Zucchero . . . . . » 5
M. D. in polveri n. 6.
S. tre-quattro al giorno, se vi ha febbre.

1153. Pr. Inf. di digitale 0,50-1 % gr. 100
Bisolfato di chinina . » 1
Alcool e sciroppo ana gr. 15
S. a cucchiai nelle 24-48 ore.

1154. Pr. Estratto molle di china gr. 2-6
Tintura di cannella . . » 10
Scir. di scorza d'arancio amare . . . . . » 30
Acqua . . . . . . » 120
S. a cucchiai.

1155. Pr. Acetato d'ammoniaca . gr. 10
Tintura di cannella . . » 5
Estratto di china . . » 2
Acqua dist. di melissa . » 120
Scir. di scorze d'arancio » 30
S. a cucchiai.

1156. Pr. Acetato d'ammoniaca . gr. 10-15
Sciroppo di punch . . » 30
Acqua di tiglio . . . » 150
S. a cucchiai.

1157. Pr. Spirito del Minderero . gr. 10
D. in boccetta contagoccie.
S. IV-VIII goccie in the caldo.

1158. Pr. Etere solforico . . . gr. 20
S. per iniezioni ipodermiche, 1-2 siringhe di Pravaz per volta.

1159. Pr. Caffeina pura . . . . gr. 2,50
Benzoato di soda . . » 3
Acqua dist. q. b. per fare 10 cmc.

S. per iniezioni sottocutanee: una siringa di Pravaz contiene 0,25 di caffeina.

1160. Pr. Caffeina pura . . . . gr. 4
Salicilato di soda . . » 3,10
Acqua dist. . . . . . » 6
Si faccia la soluzione a caldo.
S. per iniezioni ipodermiche. Ogni siringa di Pravaz di un cmc. contiene 0,40 di caffeina.

1161. Pr. Cinnamato di soda . . gr. 2
Caffeina pura. . . . » 2,50
Acqua dist. q. b. per fare 10 cmc.
S. per iniezioni ipodermiche.

1162. Pr. Caffeina pura . . . gr. 1
Alcool ed acqua dist. ana » 20
S. per iniezioni ipodermiche.
V. pure ricetta 1224 e seguenti.

1163. Pr. Cloridrato di morfina . gr. 0,10
Acqua coobata di lauroceraso . . . . » 10
S. per iniezioni sottocutanee (con precauzione!) contro il dolore e la dispnea.

1164. Pr. Canfora . . . . . gr. 2
Estratto d'oppio. . . » 0,20

Mucilagine gommosa q. b. per n. 10 pillole eguali.
S. una-due-tre al giorno e più (con precauzione!).

1165. Pr. Estratto d'oppio . . . gr. 0,02-0,05
Tintura di digitale . . » 0,50-1
Acqua e sciroppo semplice ana gr. 30
S. a cucchiai.

NB. La tintura di digitale si può anche tralasciare se non indicata.

1166. Pr. Canfora . . . . . gr. 12
Oppio . . . . . . » 4
Alcool a 40° . . . . » 200
S. per applicazioni locali contro i dolori.

1167. Pr. Estratto d'oppio, di giusquiamo, di cicuta ana gr. 5
Empiastro diachilon . » 50
Trementina q. b. per un empiastro da applicare alla regione cardiaca dolente (della larghezza conveniente).

1168. Pr. Unguento semplice. . gr. 10
Laudano liq. . . . . » 2
(oppure Cloridrato di morfina o Veratrina) . » 0,30)

M. F. Pomata. S. uso esterno. Si friziona la regione cardiaca con una quantità grossa come una nocciuola.

1169. Pr. Bacche di ginepro . . gr. 20
Inf. alla col. . . . . . » 200
Ossimiele scillitico e sciroppo . . . ana » 20
S. a cucchiai, uno ogni due ore.

1170. Pr. Cremortartaro e oleosaccarato di limone . ana gr. 20
M. F. polvere. D. in iscatola.
S. a cucchiaini da caffè, nei casi di stipsi o di meteorismo.
NB. Pel salicilato sodico e l'antipirina V. ricette vol. V, parte II, n. 1353 e seg.

1171. Pr. Ipnal . . . . . . gr. 1-3
Acqua di cannella e sciroppo . . . ana gr. 30
Nell'insonnia, contro la quale serve pure il sulfonal 0,25-0,50-1 gr. alla sera.
V. ricette 1302-1304.

Nel cardiopalmo dell'ipertrofia di cuore.

1172. Pr. Acqua gommosa . . . gr. 200
Estratto alcool. d'aconito » 0,05-0,10
Acqua di lauroceraso . » 4
Sciroppo diacodio . . » 20
S. a cucchiai.

1173. Pr. Tintura d'aconito . . gr. 4
Bisolfato di chinino . » 1-2
Acqua . . . . . . » 100
Sciroppo . . . . . » 20
S. a cucchiai.

1174. Pr. Estratto d'aconito . . gr. 0,05
Sublimato corrosivo . » 0,05
M. F. s. a. n. 10 pillole eguali.
S. due al giorno.

1175. Pr. Bromuro di potassio . gr. 2-4
Tintura di radici d'aconito goccie X
Acqua dist. . . . . gr. 100
Sciroppo di lamponi . » 25
S. da prendere alla sera in 2 volte.

1176. Pr. Bromuro di potassio e joduro di potassio ana gr. 5
Scir. di scorze d'arancio amare . . . . . » 200
S. due cucchiaini al giorno, uno al mattino e l'altro alla sera, nell'ipertrofia del cuore.

1177. Pr. Bromuro di potassio e di
sodio . . . . ana gr. 10
Bromuro d'ammonio . » 5
Acqua . . . . . . » 250
Ammoniaca liq. . goccie III
S. due-tre-quattro cucchiaini al giorno, caduno in molta acqua zuccherata o di seltz.

1178. Pr. Polvere di castoreo, di valeriana e di oppio ana gr. 0,15
M. D. in capsula.
S. da prendersi in una sol volta quando sopravviene un accesso di cardiopalmo.

1179. Pr. Radice di valeriana . gr. 5-10
Inf. a col. . . . . . » 200
Sciroppo diacodio . . » 20
S. a cucchiai.

1180. Pr. Acqua di menta . . . gr. 260
Tartrato ferrico-potass. » 4
Tintura di digitale . . » 2
Sciroppo d'etere . . . » 40

S. un cucchiaio prima di ogni pasto, nella ectasia cardiaca dell'adolescenza con segni di clorosi (Blache).

1181. Pr. Tintura di mughetto . gr. 20
S. VIII-X goccie per volta, mattino e sera, nella tachicardia dell'ectasia cardiaca degli adolescenti senza anemia.

1182. Pr. Estratto di rabarbaro e
polv. di rabarb. ana gr. 0,50
Estratto di belladonna » 0,20

F. s. a. n. 10 pillole eguali. S. una o due alla sera nel cuore senile, quando vi ha stipsi; se non bastano si ricorre alle pillole seguenti:

1183. Pr. Aloe, coloquintide, scamonea in polv. . ana gr. 2,50
Essenza di garofano . » 0,05
Miele liq. q. b. per n. 50 pillole argentate.
S. 1-4 al giorno.

1184. Pr. Etere ed alcool . ana gr. 15
D. in boccetta contagoccie.
(Liquore di Hoffmann).
S. a goccie X a XL nelle 24 ore.

1185. Pr. Elixir di Garus . . . gr. 100
S. a cucchiai, come tonico.

1186. Pr. Tintura di kola . . . gr. 10
» di vaniglia . . » 0,50
Acqua . . . . . . » 50
Sciroppo . . . . . » 15
S. a cucchiai — tonico.

1187. Pr. Estr. alcoolico di kola gr. 10
Polvere di kola q. b. per fare s. a. n. 100 pillole eguali.
S. 5-15 al giorno, a scopo tonico.

1188. Pr. Tintura di cannella . gr. 8
Estratto di china . . » 2-4
Scir. di scorze d'arancio
amare . . . . . » 30
Cognac vecchio . . . » 30-80
Vino rosso vecchio . . » 125
S. pozione tonica a cucchiai (Jaccoud).

1189. Pr. Acetato d'ammon. liq. gr. 15
Idrolato di cannella e di
menta, scir. sempl. ana » 30
S. a cucchiai (Bouchardat).

1190. Pr. Acetato d'ammoniaca gr. 8
Idrolato di melissa . . » 60
Sciroppo d'etere e sciroppo
di fiori d'arancio ana » 20

S. a cucchiaini, come cordiale (Trousseau).

1191. Pr. Solfato di sparteina . gr. 0,50
Acqua . . . . . . » 25
S. per iniezioni sottocutanee (2-3 siringhe al giorno).

V. ricette 1234 a 1238.

1192. Pr. Canfora . . . . . gr. 0,50
Etere solforico ed acqua
distillata . . ana » 4
S. per iniezioni ipodermiche.

1193. Pr. Canfora . . . . . gr. 0,50
Olio di mandorle dolci » 10
S. per iniezioni ipodermiche.

1194. Pr. Canfora pura . . . . gr. 0,10
Vaselina liquida . . . » 10
S. per iniezioni ipodermiche.

1195. Pr. Ergotina del Bonjean . gr. 1
Acqua distillata . . . » 10
S. per iniezioni ipodermiche (Bonjean).

1196. Pr. Ergotinina (di Tanret) gr. 0,01
Acido lattico . . . . » 0,02
Acqua dist. di lauroceraso » 0,10
S. per iniezioni ipodermiche, da V a X goccie (= 1/4 a 1/2 milligr. d'ergotinina). Non si oltrepassi la dose di un milligr.

Nella miocardite cronica.

1197. Pr. Joduro di potassio (o di sodio) . . . . . gr. 10
(Estratto di oppio . . » 10)
Acqua . . . . » 200
S. da mezzo ad un cucchiaio per volta, due volte al giorno, al momento dei pasti, allungato in acqua.

Sifilide del miocardio.

V. ricette del vol. II, 133 a 156.

Endocardite acuta.

V. ricette 1148 a 1153.

1198. Pr. Soluzione alcoolica di digitalina cristallizzata (Nativelle) all'1 per mille gr. 10
D. in boccetta contagoccie.
S. XXV-L goccie in mezzo bicchiere d'acqua.
NB. L goccie = 1 milligr. di digitalina (Potain).

1199. Pr. Alcool a 90° . . . . gr. 3,50
Digitalina amorfa di Homolle. . . . . . . » 0,02
S. X a XXX goccie nelle 24 ore (per 2 giorni) (Potain e Huchard).

1200. Pr. Digitalina crist. . . . gr. 0,10
Glicerina neutra a 30° cmc. 33,3
Acqua dist. . . . . . » 14,6
Alcool a 95° q. b. per fare 100 cmc. di soluzione.
S. una dose unica di XL goccie (= 1 milligr. di digitalina); se la diuresi è insufficiente si può ancora dare mezzo milligr. di digitalina (XX goccie) il 2° o il 3° giorno (Potain).

1201. Pr. Digitalina vera (di Schmiedeberg e Kiliani) . . gr. 0,08
Alcool di vino rettificato » 20
Acqua distillata . . . » 180
M. D. S. 4-6 volte al giorno 10 cmc., od un cucchiaio (Stoitscheff).
È preferibile all'infuso di digitale e si dà a piccole dosi ripetute, meglio che a grosse dosi (Stoitscheff): da 16 a 20 milligrammi al giorno, non oltre i 40 milligrammi.

1202. Pr. Digitossina cristallizzata di Merk . . . . . . gr. 0,10
Alcool a 90° . . . . » 205
Acqua distillata . . . » 740
Zucchero cristallizzato » 55
(10 gr. di questa soluzione contengono un milligrammo di digitossina).
S. A 25 gr. di sciroppo si aggiungono 15 gr. di questa soluzione, e la pozione si somministra in tre volte nella giornata (1/2 milligrammo per volta).

1203. Pr. Digitossina cristallizzata di Merk . . . . . . gr. 0,002-0,003
Cloroformio . . . cmc. 0,6
Alcool a 90° . . . . » 12
Acqua dist. q. b. per fare » 150
S. da prendersi in tre volte.

NB. Questa soluzione è preferibile alla precedente, perchè non dà precipitato nè con l'aggiunta di acqua, nè con la soluzione fisiologica di cloruro di sodio, nè col siero.

1204. Pr. Digitossina cristallizzata di Merk . . . . . . gr. 0,01
Alcool a 90° . . . . » 10
Acqua distillata fino a » 200
S. Dopo precedente clistere di pulizia, si dà il clistere di 100 gr. di acqua tiepida, a cui siansi aggiunti 15 gr. della soluzione sopra citata (tre volte al giorno prima, e poi due volte al giorno, e poi una volta al giorno).
Merk prepara delle pastiglie di 1/4 di milligrammo di digitossina, solubili in un eccipiente indifferente.
Masius, Corin, Wenzel preferiscono la digitossina alla digitalina vera. Precauzione nell'uso di tali rimedi (!).

1205. Pr. Estratto di strofanto . gr. 0,10
F. s. a. n. cento pillole eguali.
S. 1-2-4 al giorno.

1206. Pr. Tintura alcoolica di strofanto (al 10 %) . . gr. 20
D. in boccetta contagoccie.
S. da X a XX-XXX goccie al giorno (V goccie per volta) in acqua.

1207. Pr. Estratto acquoso di *Convallaria majalis* . . gr. 10
Scir. di scorze d'arancio amare . . . . . » 190
(Sciroppo diacodio . . » 30)
S. 1-2 cucchiai al giorno.

1208. Pr. Tintura di *Convallaria majalis* . . . . . . gr. 2-8
Acqua e sciroppo di scorze d'arancio amare ana gr. 50
S. a cucchiai nelle 24 ore.

1209. Pr. Estratto di mughetto . gr. 10
Acqua di tiglio . . . » 360
Estratto di stimmate di mais . . . . . . » 20
S. pozione toni-cardiaca di Silveira.

1210. Pr. Estratto di mughetto . gr. 10
Polvere di mughetto q. b. per 100 pillole eguali.
S. 5-10-15 pillole al giorno.

V. ricetta 1221.

1211. Pr. Estratto di valeriana . gr. 10
Estratto di china molle » 5
F. s. a. n. 100 pillole eguali.
S. 4-6 al giorno.

V. ricette n. 1163, 1175, 1176, 1188, 1197, 1213 a 1219.

1212. Pr. Acquavite o rhum . . gr. 40
Sciroppo semplice . . » 30
Tintura di cannella . » 5
Acqua distillata . . . » 75
S. a cucchiai. — Pozione di Todd.

Lesioni valvolari.

V. ricette 1175, 1176, 1177, 1179, 1197, 1211, ecc.

Contro l'eretismo cardiaco valgono pure le ricette seguenti:

1213. Pr. Bromuro di potassio . gr. 3
Acqua . . . . . . » 150
Laudano liq. . . . goccie V
S. per un clistere.

1214. Pr. Bromuro di potassio, di sodio e di ammonio ana gr. 10-20
Acqua . . . . . . » 300
S. a cucchiai (Yvon).

1215. Pr. Valerianato d'ammoniaca, Estr. di valeriana ana gr. 10
Polv. di valeriana q. b. per 100 pill. eguali.
S. 1 a 5 al giorno e più.

1216. Pr. Valerianato d'ammon. gr. 1
Sciroppo di menta . . » 10
Acqua di tiglio . . . » 125
S. a cucchiai.

1217. Pr. Acido valerianico . . gr. 3
Carbonato d'ammoniaca q. b. per la saturazione.
Estratto alcoolico di valeriana . . . . . » 2
Acqua q. b. (200 gr. circa)
S. 2-3 cucchiaini da caffè al giorno (Pierlot).

1218. Pr. Radice di valeriana gr. 10
Inf. in acqua bollente per mezz'ora . . . . » 200
aggiungasi:
Carbonato potassico . » 0,50
Assa fetida . . . . » 1
Tuorlo d'uovo n. uno.
S. per clistere.

1219. Pr. Rad. di valeriana polv. gr. 10
Inf. in acqua tiepida . » 200
Canfora in polvere . . » 1
Laudano del Sydenham gr. 1
Giallo d'uovo n. uno.
S. per clistere nell'insufficienza del cuore.

1220. Pr. Foglie di digitale . . gr. 1
Inf. alla col. . . . . » 100
Sciroppo (di etere) . . » 20
S. a cucchiai nelle 24 ore, da ripetersi due volte, se non si hanno sintomi di intolleranza.

V. pure ricette 1148 a 1153, 1159 a 1162, 1198 a 1210.

1221. Pr. Adonis vernalis (od aestivalis) . . . . . gr. 2-6
Inf. alla col. di . . . » 180
(o meglio si maceri per 12-24 ore a freddo)
Sciroppo . . . . . » 20

S. a cucchiai in 24-48 ore.

1222. Pr. Acqua di lattuca . . gr. 60
Acqua di tiglio . . . » 30
Scir. delle cinque radici » 30
Benzoato di soda . . » 1
Caffeina . . . . . » 0,75-1

S. da prend. nelle 24 ore a cucchiai (Gubler).

1223. Pr. Idrolato di melissa . . gr. 90
Sciroppo di menta . . » 30
Caffeina . . . . . » 0,50

S. come sopra (Gubler).

1224. Pr. Caffeina e benzoato di soda ana gr. 2
Acqua . . . . . . » 150
Sciroppo semplice . . » 30

S. 3-6 cucchiai al giorno e più (Pawinski).

1225. Pr. Caffeina . . . . . gr. 5
Benzoato di soda . . » 5,75
Acqua dist. . . . . » 60
Sciroppo di lamponi . » 340

S. 2 a 4 cucchiai nelle 24 ore (ogni cucchiaio equivale a circa 0,125 di caffeina, quale si contiene in una tazza di caffè ordinaria) (Barié).

1226. Pr. Vino di Marsala (di Caluso, di Chambave, di Capri, di Siracusa, di Lipari...) gr. 500
Caffeina e benzoato di soda ana gr. 2,50-5

S. vino di caffeina, da prendersi secondo la prescrizione.

1227. Pr. Estratto molle di china gr. 5
Benzoato di soda e caffeina ana gr. 2,50
F. s. a. n. 50 pillole eguali.
S. una o due al principio di ogni pasto.

1228. Pr. Benzoato di soda e caffeina ana gr. 3
Estr. di stimmate di mais » 6
Olio essenz. di anice goccie III
F. s. a. n. 60 pillole eguali.
S. 4-6 al giorno — quando si deve continuare il rimedio per qualche tempo.

1229. Pr. Caffeina . . . . . gr. 0,10-0,15
Polv. di foglie di digitale » 0,06
Canfora polv. . . . » 0,03
Zucchero . . . . . » 0,25
M. per una capsula, di tali d. n. 12.
S. 4 al giorno e più (Pawinski).

1230. Pr. Benzoato di caffeina e di soda . . . . ana gr. 4
Burro di cacao q. b. per n. 12 supposte.
S. 2-4 al giorno.
NB. Si potrebbe utilmente aggiungere ad ogni supposta cloridrato di cocaina (1-2 cgr.).
Buon tonico è la kola:

1231. Pr. Estratto alcool. di kola gr. 10
Polvere di kola q. b. per 100 pillole eguali.
S. 8-10 al giorno.

1232. Pr. Alcoolatura di kola e sciroppo di zucchero ana gr. 100
S. 4 cucchiaini da caffè al giorno.

1233. Pr. Estratto fluido di kola e di coca . . . ana gr. 20
Tintura alcool. di digitale » 10
S. XXV goccie, 2-3 volte al giorno (Mistura toni-cardiaca di Huchard).

1234. Pr. Solfato di sparteina . gr. 1
Acqua dist. . . . . » 100
S. 1-3 cucchiaini da caffè al giorno (ogni cucchiaino contiene 5 milligr. di sparteina).

1235. Pr. Solfato di sparteina . gr. 0,30
Scir. di scorze d'arancio amare . . . . . . » 300
S. a cucchiai (ogni cucchiaio contiene 0,02 di sparteina) (Houdé).

1236. Pr. Solfato di sparteina . gr. 0,20
Acqua dist. . . . . » 60
Acqua dist. di laurocer. » 15
Scir. semplice. . . . » 25
S. a cucchiai (ogni cucchiaio contiene 0,02 di sparteina). — V. ricetta 1191.

1237. Pr. Solfato di sparteina . gr. 1
Polvere di altea . . . » 0,50
Estratto di gramigna q. b. per 20 pillole eguali (ciascuna di 5 centigr.).
S. 2-3 al giorno.

1238. Pr. Solfato di sparteina . gr. 0,20
Zucchero bianco . . » 3,00
M. D. in dieci parti eguali.
D. in capsule o in cart. — S. tre al giorno.

1239. Pr. Joduro di sodio . . . gr. 4
Solfato di sparteina . » 1
Polvere di liquirizia q. b. per 40 pillole eguali.
S. 4-6 al giorno.

1240. Pr. Teobromina . . . . gr. 12
D. in n. 12 cartine eguali. — D. in capsule.
S. 3 il primo giorno, 4 il secondo e 5 il terzo giorno, poi viceversa, salvo a ripetere più tardi la stessa medicazione.

1241. Pr. Diuretina. . . . . . gr. 5-7
Acqua dist. . . . . » 90
Acqua di menta piperita » 100
Sciroppo semplice . . » 10
S. a cucchiai nella giornata.

1242. Pr. Lattosio . . . . . gr. 100
Da sciogliersi in due litri di acqua, che si beve durante i pasti e fuori — nelle 24 ore.
NB. Si può ridurre la quantità d'acqua ad un litro, se contemporaneamente si fa la cura jodica, oppure si associa il lattosio al vino diuretico di Trousseau, come nella formula seguente:

1243. Pr. Lattosio . . . . . gr. 50
Acqua . . . . . . » 1000
Vino diuretico di Trousseau . . . . » 15-20
S. da prendersi a mezzo bicchiere per volta nella giornata.
Ecco la formula del vino di Trousseau:

1244. Pr. Foglie secche di digitale in polvere [dell'annata e prive delle nervature] gr. 5
Squame di scilla . . . » 15
Bacche di ginepro . . » 75
Acetato di potassa secco » 50
Vino bianco a 10° d'alcool » 900
Alcool a 90° . . . . » 100

NB. Si contundono le squame di scilla e le bacche di ginepro e si fanno macerare colla digitale in vaso chiuso per 10 giorni nel vino bianco con alcool (o meglio in 1000 gr. di vino Marsala) agitando a quando a quando. Si passa attraverso a panno pulito, spremendo, si discioglie l'acetato di potassio nel liquido ottenuto e si filtra.
S. 1-3 cucchiai al giorno.

1245. Pr. Estratto fluido di Cactus grandiflorus e tintura di noce vomica . ana gr. 10
Liquore pancreatinico . » 100
M. S. un cucchiaio ogni pasto, contro i disturbi cardiaci d'origine intestinale (Aulde).

1246. Pr. Estratto fluido di Cactus grandiflorus . . . gr. 10
Soluzione arsenicale di Fowler . . . . goccie XXXVI
Tintura di genziana composta . . . . . . gr. 100

M. S. un cucchiaino da caffè ogni 4 ore, nei casi di anasarca e di edema degli arti inferiori, con o senza lesioni valvolari, quando la digitale fallisce (Aulde).

1247. Pr. Solfato di stricnina . . gr. 0,05
Limonea fosforica . . » 25

S. X goccie tre volte al giorno, crescendo di una goccia al giorno, finchè compaia una lieve rigidità dei muscoli della nuca o delle coscie; allora si sospende per 1-2 giorni e poi si riprende alla dose di prima, continuandola finchè farà d'uopo — nei casi di astenia cardiaca (Hammond).

1248. Pr. Solfato di stricnina. . gr. 0,05
Acqua dist. . . . . » 50

S. per iniezioni ipodermiche, a dosi rapidamente crescenti, da 1 a 5-8-10 ed anche 12 milligr. al giorno, nell'adinamia cardiaca (De Giovanni).

1249. Pr. Solfato di stricnina . . gr. 0,10
F. s. a. n. 50 pillole eguali.
S. da una in più, fino anche a 25 pillole al giorno, nei casi come sopra.
Buon tonico del cuore è il cloridrato di cocaina (Hammond):

1250. Pr. Cloridrato di cocaina . gr. 0,20
Acqua dist. . . . . » 10
S. X goccie nel vino, tre volte al giorno — raddoppiando la dose dopo 2-3 giorni (Hammond).

NB. Al vino si può sostituire l'elixir di kola, o quello di coca, o quello di Garus, ecc. (V. ricette 1185, 1186, 1187, 1231 a 1233).

1251. Pr. Acqua di lauroceraso . gr. 10
Cloridrato di morfina . » 0,10
D. in boccetta contagoccie.
S. 2-4 volte al giorno V goccie, quando esiste dispnea, ma l'azione cardiaca è regolare.

NB. La stessa formula può servire per iniezioni ipodermiche, da mezza a 2 siringhe, in certi casi di affezione mitralica nei quali tutti gli altri eccitanti cardiaci fallirono. La morfina calma la dispnea ed i sintomi nervosi, rileva le forze del cuore, e talora provoca la diuresi, diminuendo gli edemi e l'anasarca; R. Hervouet dice di avere ottenuto, in certi casi, delle vere risurrezioni, passeggiere ben inteso.

Quando il cuore è molto debole e coesiste catarro bronchiale si prescrive:

1252. Pr. Solfato di chinino . . gr. 0,50
Acido benzoico . . . » 0,20
Zucchero bianco . . . » 5
M. D. in polveri eguali n. 5.
S. una polvere ogni due ore.

1253. Pr. Tint. di lobelia inflata gr. 10
D. in boccetta contagoccie.
S. X-XV goccie ogni ora, nella dispnea.

1254. Pr. Acqua di lauroceraso . gr. 10
Tint. di digitale purpurea »
e di lobelia inflata ana gr. 5
D. in boccetta contagoccie.
S. V goccie all'ora come sopra.

1255. Pr. Tintura di Quebracho (al 10 %) e sciroppo ana gr. 50
S. uno o due cucchiai nei casi di forte dispnea.

V. ricetta n. 804 (vol. IV, parte 1ª).

1256. Pr. Nitrito d'amile . . . gr. 10
S. III-VI goccie in un piattino per inalazioni, nell'angina pectoris.

1257. Pr. Soluzione alcool. di trinitrina all'1 % . . . gr. 20
D. in boccetta contagoccie.
S. da III a V-X goccie nelle 24 ore.

1258. Pr. Nitroglicerina (glonoina) » 0,10
Sciolgasi in etere e si mescoli la soluzione con 130 p. di cioccolatte in polvere e 70 p. di gomma arabica in polv. Evaporato l'etere si mescola il tutto con acqua e della pasta si fanno 200 pastiglie (caduna di 0,0005 di nitroglicerina).
S. una o due al giorno.

V. ricette 1305 a 1309.

1259. Pr. Joduro di sodio . . . gr. 10
Acqua . . . . . . » 300
S. un cucchiaio al mattino ed uno alla sera prima del pasto, specialmente nei casi di arteriosclerosi, vertigini.

1260. Pr. Joduro di sodio . . . gr. 10
Bromuro di sodio . . » 30
Acqua . . . . . . » 300
S. come sopra, quando vi hanno crisi epilettiformi.

V. ricette 1319 a 1329.

1261. Pr. Tint. di piscidia eritrina gr. 60
» di veratro verde . » 10
Alcoolatura di radici d'aconito . . . . . . » 15
M. S. a goccie, XXX al mattino e XXX alla sera per 10 giorni di ciascun mese, per gli altri dieci giorni si dà il joduro di sodio (R. 1259), nell'angina dei soggetti a faccia congesta (con aortite e miocardite arteriosclerosa).

1262. Pr. Acqua di menta piperita gr. 100
Liquore anis. d'ammonio » 2
S. un cucchiaio ogni ora, per diminuire la secrezione, nel catarro polmonare cronico, nel quale serve pure:

1263. Pr. Balsamo peruviano . . gr. 2
Sciroppo di mannite . » 80
S. a cucchiaini da caffè.

1264. Pr. Calomelano . . . . gr. 1,80
Oppio in polvere . . » 0,18
M. D. in n. 9 cartine eguali.
S. tre al giorno.

1265. Pr. Liquirizia e sena. ana gr. 6
Finocchio e solfo. » » 3
Zucchero . . . . . » 18

M. S. da prendersene $^1/_2$ ad 1 cucchiaino da caffè alla sera, nei casi di lievi disturbi del compenso, nei quali potranno pure essere utili i diuretici leggieri, come il seguente:

1266. Pr. Foglie di uva ursina . gr. 15
Acqua bollente . . . . » 100

S. infonda per un'ora e si aggiunga:
Sciroppo di zucchero . gr. 100

S. a cucchiai nelle 24 ore.

Oltre alle formule suesposte si potrà ricorrere, secondo i casi, ai diuretici, come la gramigna (infino al 20 $^0/_{00}$), i rizomi (turioni) di asparagi (infuso 20 $^0/_{00}$), la parietaria (infuso 20 $^0/_{00}$), i fiori di ginestra (infuso 15-30 $^0/_{00}$) che contengono sparteina, i gambi o picciuoli di ciliegie (infuso 20 $^0/_{00}$), i fiori della Spiraea ulmaria o regina dei prati (rosacea), (infuso 10-30 $^0/_{00}$), l'alkekengi o chichinger (Physalis alkekengi): (polvere delle foglie o delle bacche gr. 5-20, estratto gr. 4-6, vino gr. 15-30), gli stimmati di mais (infuso 20-30 $^0/_{00}$), le bacche di ginepro (infuso 2 $^0/_0$, macerazione 50 $^0/_{00}$), il caffè verde (infuso di 80 grani in un litro di acqua bollente, lasciando macerare per 12 ore), ecc. — Daremo qualche altra formula:

1267. Pr. Inf. di parietaria 2 $^0/_0$. gr. 100
Nitrato di potassio . . » 10
Scir. delle cinque radici » 40
Ossimiele colchico . . » 10
Alcool nitrico. . . . . » 2

S. a cucchiai (Dujardin-Beaumetz).

1268. Pr. Polv. di digitale e di scilla
ana gr. 0,50
Oleosaccarato di ginepro » 5

M. D. in 10 cartine eguali. D. in capsule.
S. una all'ora.

1269. Pr. Digitale, scilla e scamonea
ana gr. 1

F. s. a. n. 25 pillole eguali.
S. 2-12 al giorno.

1270. Pr. Digitale in polvere . gr. 1
Scilla e scamonea ana » 0,50

Estratto di ginepro q. b. per n. 10 pillole eguali.
S. 1-6 al giorno.

1271. Pr. Tint. alcool. di digitale gr. 1
Estratto acquoso di segala cornuta . . . . . . » 1
Acido gallico . . . . » 0,50
Bromuro di potassio . » 3
Idrolato di lauroceraso » 3
Sciroppo di ciliegie. . » 40
Ossimiele scillitico . . » 51,50

S. 2-3 cucchiai nell'acqua o nell'infuso di ginestra (Gubler).

1272. Pr. Tintura di digitale . . gr. 2
Bromuro di potassio . » 20
Acqua dist. . . . . . » 300

S. 1-3 cucchiai al giorno, se vi ha isterismo o neurastenia.

1273. Pr. Balsamo copahive . . gr. 1,25-2
Alcool a 90° e tintura di saponaria (Scorza della *Quillaya saponar.*) ana gr. 10
Acqua . . . . » 78

M. F. emulsione — da prendersi nelle 24 ore.
NB. Si può aromatizzare con qualche goccia di essenza di cannella, di menta, di anice, ecc.

1274. Pr. Balsamo copahive . . gr. 1,25-2
Etere solforico . . . » 1
Carbonato sodico crist. » 0,25
Acqua dist. di menta . » 80
Sciroppo di gomma . » 20

S. a cucchiai nelle 24 ore.

1275. Pr. Fiori di ginestra (*Genista scoparia*) . . . . . gr. 30
Bacche di ginepro . » 10
Inf. a col. in acqua boll. » 1000
Scir. delle cinque radici » 50

S. Tisana diuretica (Cullen).

1276. Pr. Squame di scilla . . gr. 1
Foglie di digitale . . » 0,50
Cremortartaro . . » 20

M. D. in dieci parti eguali. — D. in capsule.
S. 2-3 al giorno (Osiander).

1277. Pr. Polvere di scilla e di digitale . . . . ana gr. 0,60
Polvere di cannella e cremortartaro solub. ana gr. 1,20
Polvere di liquirizia . » 12
Essenza di ginepro goccie XX

S. Polvere diuretica di Ewald, da prendersi in 2 o più volte nelle 24 ore.

1278. Pr. Polv. di scilla e di digitale
ana gr. 0,50
Estratto di coloquintide » 0,10
Estratto di rabarbaro q. b. per n. 10 pillole eguali.
S. 1-4 al giorno (Ewald).

1279. Pr. Estratto di scilla e polvere di scilla . . . . ana gr. 1-2
Gomma arabica in polvere q. b. per n. 100 pillole eguali.

S. 2-4 al giorno (Dujardin-Beaumetz).

1280. Pr. Polvere di scilla e di digitale . . . . ana gr. 2
Ferro porfirizzato . . » 4
M. F. s. a. n. 40 pillole eguali.

S. 2-6 al giorno, quando vi sia anemia (Chomel).

1281. Pr. Bulbi di scilla . . . gr. 1,50
Inf. in acq. alla colat. di » 150
aggiungasi cremore di tartaro . » 15
Sciroppo di asparagi . » 25

S. a cucchiai (pozione diuretica di Ewald).

1282. Pr. Acetato potassico . . gr. 10
Acqua di finocchio . . » 120
Scir. delle cinque radici » 30
S. a cucchiai.

1283. Pr. Nitrato potassico . . gr. 4-5
Ossimiele scillitico . . » 30
Decotto di gramigna . » 150
S. a cucchiai.

1284. Pr. Nitrato potassico . . gr. 10
Polvere di digitale . . » 5
Estratto di scilla . . » 2,50
Estratto di ginepro q. b. per 100 pillole eguali.
S. 10-20 al giorno.

Fra i purganti noi indichiamo, oltre a quelli sopra ricordati, i seguenti, notando come sia bene cambiare a quando a quando, alternando un purgante salino con uno vegetale, e un purgante che agisca sul crasso con uno che agisca sul tenue, mescolando spesso fra di loro varii purganti, secondo le norme della vecchia medicina:

1285. Pr. Aloe . . . . gr. 4
Solfato di ferro . . . » 6
Polvere di cannella . . » 12
Conserva di rose q. b. per 100 pillole eguali.

S. 2-4 prima di ogni pasto, nei casi d'anemia.

1286. Pr. Solfato di ferro . . . gr. 10
Polv. di aloe e di rabarbaro
ana » 5
Estratto di belladonna. » 1-2
F. s. a. n. 100 pillole eguali.
S. 1-4 e più al giorno.

1287. Pr. Aloe e sapone medicinale
ana gr. 5
F. s. a. n. 50 pillole eguali.
S. 2 a 6 al giorno.

1288. Pr. Aloe socotrino, polvere ed estratto di belladonna
ana gr. 0,50
M. F. s. a. n. 50 pillole eguali.
S. 2 a 5 al giorno.

1289. Pr. Tintura di noce vomica gr. 2
Estr. di cascara sagrada » 20
Sciroppo semplice ed acqua di lauroceraso. ana » 15
Acqua distillata . . . » 100

S. pozione stomachica e lassativa da prendersi a cucchiaini, prima del pasto.

1290. Pr. Estr. di coloquintide, aloe e gomma gotta ana gr. 1
Estratto di giusquiamo » 0,40
M. F. s. a. n. 20 pillole eguali.
S. una alla sera (Trousseau).

1291. Pr. Polvere di gialappa . . gr. 0,50
Solfato di soda . . . » 10

M. D. in tre cartine eguali da prendersi tutte e tre a mezz'ora di intervallo l'una dall'altra.

1292. Pr. Polvere di gialappa . gr. 1
Calomelano . . . . » 0,50
Zucchero alla vaniglia » 5
M. D. in 10 parti eguali. — D. in capsule.

S. una ogni due ore fino ad effetto (bastano per lo più 2-4).

1293. Pr. Polvere di gialappa . gr. 10
Polvere di rabarbaro e oleo-saccar. di limone ana gr. 5
Cremortartaro e solfo lavato . . . . ana gr. 20

S. un cucchiaino da caffè al giorno, quando coesistono emorroidi.

1294. Pr. Acquavite tedesca e scir. di ramno catartico ana gr. 10-30
(Mistura drastica di Andral).

NB. Purgante sicuro, ma di gusto cattivo, che provoca vivi dolori addominali. Per l'acquavite tedesca V. ricetta n. 520 del vol. III, parte 1ª.

1295. Pr. Polvere di gialappa e di scamonea . . ana gr. 0,30-0,50
D. in capsula da prendersi in una volta sola.

1296. Pr. Foglie di senna . . . gr. 10
Inf. in acqua bollente alla col. di . . . . . » 140
Solfato di soda crist. . » 15
Scir. di ramno catartico » 30

S. da prendersi in una o due volte (Dujardin-Beaumetz e Yvon).

1297. Pr. Senna (lavata coll'alcool), solf. di soda e caffè torrefatto . . . ana gr. 10-15
Inf. in acqua bollente . » 200
Si aggiunga zucchero.

NB. È un buon caffè catartico purgante.

1298. Pr. Tintura di senna e di rabarbaro . . . ana gr. 4
Scir. di ramno catartico » 15
Acqua distillata di anice » 15

S. da prendersi in una sol volta (Beasley).

1299. Pr. Podofillina . . . . gr. 0,25
Aloe epatico . . . . » 1
Gomma gotta . . . . » 0,50
M. F. s. a. n. 10 pillole eguali.
S. una alla sera.

1300. Pr. Scamonea, aloe, gialappa e sapone medicin. ana gr. 1
M. F. s. a. n. 20 pillole eguali.
S. 1-2 alla sera.

1301. Pr. Tintura di scamonea . gr. 5
Acqua calda . . . . » 100
Sciroppo di punch . . » 30
S. pozione purgante da prendere in una sol volta (Lepage).

Si può pure ricorrere ai purganti salini, alle acque minerali purganti, ecc.

V. ricette 505 a 540 (vol. III, parte 1ª).

Contro l'angina pectoris.

V. ricette 1251, 1256 a 1258.

1302. Pr. Cloralio idrato . . . gr. 3
(o paraldeide etilica)
Acqua di cannella e sciroppo di anice ana gr. 50
S. a cucchiai.

1303. Pr. Cloralio idrato . . . gr. 2,50
Acqua . . . . . . » 60
Laudano liq. . . goccie VI
S. per clistere.

1304. Pr. Acqua di camomilla . gr. 150
Mucilagine di gomma q. b.
Idrato di cloralio . . » 3
S. per clistere anche nelle crisi dell'insufficienza aortica.

V. ricetta 1171.

1305. Pr. Soluzione alcoolica di trinitrina al centes. goccie XXX
Acqua distillata . . . gr. 300
S. 3-6 cucchiai da tavola nelle 24 ore.

1306. Pr. Soluzione alcoolica di trinitrina al centesimo goccie LX-XL-XXX
Acq. dist. di lauroceraso gr. 10
S. $^1/_4$ di siringa di Pravaz al momento dell'accesso (fino a 3-4 volte nelle 24 ore).

1307. Pr. Soluzione alcoolica di trinitrina al centes. goccie XXX
Tintura di digitale . . gr. 3
Acqua dist. . . . . » 300
S. 2-3 cucchiai al giorno.

V. ricette 1257, 1258.

1308. Pr. Nitrito di sodio . . . gr. 14
Acqua dist. . . . . » 350
S. uno o due cucchiaini da caffè al giorno in un infuso aromatico (di camomilla, di anice, di finocchio, ecc.).

1309. Pr. Nitrito di sodio . . . gr. 1
Acqua dist. . . . . » 100
Scir. di scorze d'arancio amare . . . . . » 25
S. 1-2 cucchiai al giorno.

1310. Pr. Esalgina . . . . . gr. 2,50
D. in 10 cartine eguali. D. in capsule.
S. una al momento dell'accesso.

1311. Pr. Esalgina . . . . . gr. 0,25
Alcool . . . . . . » 10
Acqua . . . . . . » 70
Sciroppo di china . . » 20
S. da prendersi in una sol volta al momento dell'accesso.

1312. Pr. Antipirina . . . . . gr. 7
Acqua distillata . . . » 120
S. un cucchiaino da caffè o due in un bicchiere d'acqua zuccherata, o d'acqua con un po' di cognac o di rhum.

1313. Pr. Antipirina . . . . . gr. 1
Acqua dist. . . . . » 2
S. per iniezione ipodermica — una siringa di Pravaz intera in una sol volta.
V. ricetta 1340.

1314. Pr. Piridina . . . . . gr. 10
D. in boccetta contagoccie.
S. IV-X goccie in un piattino per inalazioni al momento dell'accesso.

NB. De Renzi dà la piridina anche per bocca, come tonico cardiaco, da VI a X goccie nell'acqua, fino a XXV goccie al giorno.

1315. Pr. Carbonato di litina . . gr. 1
Bicarbonato di soda . » 5
Acido citrico . . . . » 4
M. sciolgasi in un litro d'acqua da bere nello spazio di 2 a 5 giorni.

1316. Pr. Bicarbonato di soda . gr. 0,50
Carbonato di litina . . » 0,20
Acqua di Seltz . . . » 1000
S. 2-6 bicchieri al giorno.

1317. Pr. Salicilato di soda . . gr. 10
D. 20 dosi eguali. — S. 2-4-6 al giorno.

1318. Pr. Salicilato di soda . . gr. 4-8
Acqua di fonte . . . » 80
Sciroppo semplice . . » 20
S. 3-4 cucchiai al giorno. — V. ricette 1175 a 1177, 1197, 1215 a 1219, 1259, 1260.

1319. Pr. Joduro di sodio . . . gr. 3
Trement. di Bordeaux » 1
Oppio in polvere . . » 0,20
M. F. s. a. n. 20 pillole eguali.
S. 4-6-8 al giorno nelle affezioni aortiche, nell'angina di petto vera fuori degli accessi.

1320. Pr. Joduro di sodio . . . gr. 30
Scir. di scorze d'arancio amare . . . . . » 400
Sciroppo diacodio . . » 100
S. 2-3 cucchiai al giorno.

1321. Pr. Joduro di potassio . . gr. 1
Bicarbonato di soda . » 4
Acido citrico . . . . » 5
Acqua . . . . . . » 650
S. da bere a bicchieri.

1322. Pr. Joduro di sodio . . . gr. 10
Estratto di belladonna » 0,05
Acqua dist. . . . . » 300
S. uno o due cucchiai al giorno.

1323. Pr. Joduro potassio o sodio gr. 2
Acqua . . . . . . » 40
Tint. di noce vom. goccie X-XII
S. 1-2 cucchiai al giorno, prima o durante il pasto.

1324. Pr. Joduro di sodio . . . gr. 5
Arseniato di soda . . » 0,05
Acqua dist. . . . . » 300
S. 2-3 cucchiai al giorno, specialmente indicato nelle aortiti.

1325. Pr. Jodio . . . . . . gr. 0,30
Joduro di sodio . . . » 4
Acqua distillata . . . » 40
Sciroppo di glucosio . » 120
Essenza di Wintergreen q. b. (0,50-1-2 gr.).
S. un cucchiaino da caffè in mezzo bicchiere d'acqua dopo i pasti, aumentando fino ad un cucchiaio, se il paziente tollera il farmaco.

1326. Pr. Jodio . . . . . . gr. 2
Estratto di ratania . . » 8
Sciroppo di zucchero . »1000
S. 2 cucchiai al giorno.
(Sciroppo jodo-tannico di Guillermond).

1327. Pr. Tintura di jodio . goccie XV
Acqua distill. ed acqua di menta . . . ana gr. 60
Sciroppo semplice . . » 30
S. a cucchiai.
Le ricette da 1319 a 1327 nei casi in cui il joduro di potassio o di sodio non sono tollerati. Si può pure ricorrere ai clisteri jodati, ma per breve tempo, onde evitare l'irritazione rettale.

1328. Pr. Tintura di jodio . . . gr. 10
D. in boccetta contagoccie.
S. X-XII goccie in $^1/_2$ bicchiere di Marsala.

1329. Pr. Joduro di potassio e sodio ana gr. 5
Acqua dist. . . . . . » 100
Estratto di strofanto . » 0,01
S. 2-3 cucchiaini da caffè al giorno, nei casi in cui vi ha dispnea cardiaca.
Nell'angina d'origine gastrica si prescrive:

1330. Pr. Tint. di noce vomica e tintura di castoreo ana gr. 10
D. in boccetta contagoccie.
S. XII goccie nell'infuso di valeriana.

1331. Pr. Estratto di noce vomica e magistero di bismuto ana gr. 0,30
Carbonato di magnesia » 2
Zucchero in polvere . » 6
M. D. in 10 dosi eguali.
S. 2 al giorno.

1332. Pr. Estratto alcoolico di noce vomica . . . . . . gr. 1
Estratto di genziana . » 10
Polvere di genziana q. b. per fare 100 pillole eguali.
S. una prima di ogni pasto (Fonssagrives).

1333. Pr. Raschiatura di fava di Sant'Ignazio . . . gr. 0,40-1
Bicarbonato di soda . » 20
M. D. in venti cartine eguali.
S. due al giorno, una prima di ogni pasto.

1334. Pr. Goccie amare di Baumé gr. 20
D. in boccetta contagoccie.
S. da I ad VIII per volta prima del pasto.
Ecco la formola delle goccie amare di Baumé:

1335. Pr. Raschiatura di fava di Sant'Ignazio . . . gr. 500
Carbonato di potassio . » 5
Fuliggine . . . . . . » 1
Alcool a 60° . . . . . »1000
F. s. a. la tintura, previa macerazione, ecc.

Nella sincope.

1336. Pr. Canfora . . . . . . gr. 1
Etere solforico . . . » 10
S. per iniezioni ipodermiche.

Nelle palpitazioni.

V. ricette 1172 a 1181, 1211, 1212 a 1219, 1231 a 1233, 1239, 1338.

Nella tachicardia.

1337. Pr. Tintura di veratro verde (*helleborus americ.*) gr. 10
D. in boccetta contagoccie.
S. X-XV-XX goccie, prese a dosi frazionate nella giornata, e continuate per parecchio tempo in certi casi di tachicardia.

1338. Pr. Acqua distillata . . . gr. 300
Bromuro di potassio . » 20
Tintura di digitale . . » 2
S. 1-3 cucchiai al giorno in acqua.

1339. Pr. Polvere di digitale, polvere di assa fetida . ana gr. 5
Scir. delle cinque radici q. b. per 100 pillole eguali.
S. 1-4 al giorno — nell'isterismo.

1340. Pr. Antipirina e acqua distillata . . . . ana gr. 0,50
S. per un'iniezione sottocutanea contro l'accesso di palpitazione e di angina pectoris; dopo l'accesso si può dare:

1340 *bis.* Pr. Antipirina . . . . gr. 3-4
D. in 2 capsule. — V. ricetta 1313.

1341. Pr. Cloridrato di chinino . gr. 1
Ergotina . . . . . . » 1,50
Acqua ed acqua di cannella
ana gr. 60
Tintura di noce vomica » 1
S. 4-6 cucchiai e più al giorno.

Nella flebite.

1342. Pr. Estratto di belladonna e di
giusquiamo . . ana gr. 4
Glicerina (o vaselina) . » 30
S. per frizioni.

1343. Pr. Cloroformio . . . . gr. 10
Linimento canforato . » 6
S. Uso esterno.

1344. Pr. Cloroformio . . . . gr. 3
Estratto di belladonna » 2
Glicerina . . . . . » 15
S. Uso esterno (Gallois).

1345. Pr. Mentolo . . . . . gr. 5-10-20
Alcool ed etere . ana » 50
S. Uso esterno.

1346. Pr. Canfora . . . . . . gr. 12
Oppio . . . . . . » 4
Alcool a 40° . . . . » 200
M. S. Uso esterno.

1347. Pr. Estr. d'oppio, di belladonna
e di datura . . ana gr. 1
Acqua di lauroceraso . » 12
M. S. Uso esterno.

1348. Pr. Mentolo . . . . . gr. 5-10
Amido ed ossido di zinco
ana » 25
Lanolina . . . . . » 50
M. F. pomata.
S. Uso esterno (contro il prurito).

1349. Pr. Salacetolo, olio essenziale
di trementina e lanolina
ana gr. 10
Sugna al benzoino . . » 100
M. F. pomata. S. Uso esterno.

1350. Pr. Acido salicilico . . . gr. 10
Olio essenziale di tremen-
tina . . . . » 10
Lanolina . . . . . » 30
Unguento di paraffina » 50
M. F. pomata. S. Uso esterno.
NB. Le pomate con trementina si usino con precauzione, nella flebite, per la loro debole azione rivulsiva.

1351. Pr. Estratto fluido di Hama-
melis virginica . . gr. 10
Tintura di vaniglia goccie X
M. D. in boccetta contagoccie.
S. XX-XXX goccie, 3 volte al giorno in un bicchierino d'acqua.

Arteriti sifilitiche.

V. Ricettario del vol. II.

Arterio-sclerosi ed ateroma-aortiti.

V. ricette 1305 a 1309, 1319 a 1329.

Aneurismi dell'aorta.

1352. Pr. Joduro di potassio . . gr. 10
Acqua . . . . » 200
S. da due a dieci cucchiai al giorno — in acqua bicarbonata al 3 $^0/_0$, nel latte, nel siero di latte, nel sciroppo di lamponi, ecc.
V. ricette 1176, 1197, 1259, 1260, 1319 a 1329.

Volume V, Parte 2ª

Contro il reumatismo articolare acuto.

1353. Pr. Salicilato di soda . . gr. 4-8
Acqua . . . . . . » 150
Sciroppo di corteccia di arancio . . . . . » 20
(Rhum o cognac. . . » 20)
S. da prendersi a cucchiai nelle 24 ore (2-4 cucchiai per volta).

1354. Pr. Salicilato di soda . . gr. 4-6
Rhum e scir. di limoni ana » 30
Acqua gommosa. . . » 80
S. a cucchiai (Graves).

1355. Pr. Acqua di lauroceraso . gr. 30
Acqua di fonte . . . » 80
Salicilato di soda . . » 10
Rhum (o cognac) e sciroppo ana gr. 25
S. a cucchiai.

1356. Pr. Salicilato di soda . . gr. 10
(Bicarbon. di soda gr. 10).
D. in polveri eguali n. 10.
S. da prenderne 1-2, ogni due ore, in capsula, o nel vino, ad esempio nel Marsala, Barbera, Barolo, ecc.

1357. Pr. Salicilato di soda . . gr. 1
Joduro potassico . . » 1-2
Sciroppo di menta . . » 20
Acqua di fonte . . . » 120
M. S. da prendersi in 2-3 volte (nelle forme croniche di reumatismo articolare).

1358. Pr. Caffeina . . . . . gr. 4
Salicilato di soda . . » 3
Acqua dist. . . . . . » 6
S. per iniezioni ipodermiche.
Nei bambini il salicilato di soda si dà internamente alla dose massima di gr. 1 fino ad un anno, di 1-2 gr. da 1 a 2 anni, di 1,5-3,5 gr. da 2 a 6 anni, di 2-4 gr. da 6 a 10 anni, di 3-5 gr. da 10 a 15 anni, sempre *pro die*, in polvere o in soluzione.

1359. Pr. Salolo . . . . . . gr. 12
D. in polveri eguali n. 12. D. in capsule cheratinate. — S. una ogni ora od ogni due ore.
Nei bambini la dose del salolo, *pro die*, varia da 0,50 a 2-3 gr., secondo l'età.

1360. Pr. Salofene . . . . . gr. 8
D. in polveri eguali n. 8.
D. in capsule. — S. una ogni 2 ore.
Nei bambini il salofene si dà alla dose di 0,20-0,50, 1-3 gr. *pro die*, secondo l'età; è preferibile agli altri preparati salicilici, perchè, insipido, può incorporarsi con sciroppo, mucilaggine gommosa, cioccolatte, ecc.

1361. Pr. Salacetolo . . . . . gr. 8
D. in polveri eguali n. 8.
D. in capsule da prendersi nelle 24 ore.
Come il salolo, il salacetolo agisce poco sulla temperatura, e più sui dolori; tutti e due sono buoni antisettici intestinali.

1362. Pr. Olio di Gaultheria procumbens (od essenza di Wintergreen, o salicilato di metile) . . . . . gr. 6-10
Emulsione gommosa . » 120
Sciroppo di melissa . » 30
S. a cucchiai. — Si agiti prima.

1363. Pr. Antifebbrina (o acetanilide) . . . . . . gr. 2
D. in 8 cartine eguali.
S. da prenderne 2-4 al giorno, in casi eccezionali 8.
Si sia cauti nel prolungare l'uso del rimedio che nei bambini si dà alle dosi massime giornaliere seguenti:

Pei bambini	sotto i due anni . .	0,05-0,1
»	da 2 a 5 anni . . .	0,1 -0,15
»	da 6 ad 8 anni . .	0,1 -0,2
»	da 9 ad 11 anni . .	0,10-0,25
»	da 12 a 15 anni . .	0,20-0,25

Si dieno sempre prima dosi d'assaggio di 1 cgr. ogni anno d'età del bambino.

1364. Pr. Antipirina. . . . . gr. 12
D. in 12 cartine eguali.
S. 3-4 al giorno in capsule, o in acqua, o in vino.
Pei bambini le dosi massime per volta e giornaliere di antipirina sono le seguenti:

	Pro dosi	Pro die
Pei bambini di 1/2 ad 1 anno	0,2	0,60
» da 1 a 3 anni. .	0,3	0,90
» da 4 a 5 anni. .	0,30-0,40	0,9-1,2
» da 6 a 8 anni. .	0,5 -0,6	1,5-1,8
» da 10 a 12 anni	0,6 -0,7	1,8-2,1

V. ricette 1312, 1313, 1340 del vol. V, parte 1ª.

1365. Pr. Salipirina . . . . . gr. 12
D. in 12 cartine eguali.
S. 4-6 nella giornata in ostia, in acqua o in vino.

1366. Pr. Salipirina . . . . . gr. 6
Glicerina . . . . . » 14
Sciroppo semplice . . » 30
Acqua . . . . » 40
S. a cucchiai da consumarsi nelle 24 ore.

V. ricette 1310, 1311.

1367. Pr. Fenacetina . . . . gr. 12
D. in 12 cartine eguali.
S. 2-4 al giorno nelle 24 ore.
Spesso è utile aggiungere ad ogni cartina 0,02 di oppio.

1368. Pr. Benzoato di soda . . gr. 10
D. in dosi eguali n. 10.
S. una polvere ogni due ore.

1369. Pr. Carbonato di soda . . gr. 6
Acido benzoico . . . » 2
Fosfato di soda . . . » 10
Acqua bollente . . . » 125
Idrolato di cannella . » 200
S. 2-6 cucchiai al giorno (Golding-Bird).

1370. Pr. Solfato di chinino . . gr. 1-2
Acido tartarico . . . » 1-2
M. D. in 4 cartine eguali.
S. da prendersi nelle 24 ore.

V. ricette 1069 a 1087 del vol. V, parte 1ª.

1371. Pr. Ittiolo . . . . . . gr. 14
Olio essenz. di trementina e lanolina . . ana » 5
Olio di Gaultheria procumbens . . . . . . » 4
M. F. pomata. S. Uso esterno.
Da applicarsi sulle articolazioni ammalate.

1372. Pr. Olio etereo di senape goccie X
Olio essenz. di trementina e spirito saponato ana gr. 20
M. S. Uso esterno.
Da fare 2-3 pennellazioni al giorno sulle articolazioni ammalate.

1373. Pr. Essenza di trementina e balsamo nervale ana gr. 50
Acqua di Rabel . . . » 5
S. per uso esterno.

1374. Pr. Balsamo di Fioravanti gr. 250
Sapone . . . . » 20
Canfora. . . . . . . » 25
Ammoniaca liq. . . . . » 8
Essenza di rosmarino . » 6
Essenza di timo . . . » 2
S. Uso esterno (Fontaine).
Ecco la formula del Balsamo nervale:

1375. Pr. Midolla di bue . . . gr. 350
Olio di mandorle dolci » 100
Burro di noce moscata » 450
Olio volatile di rosmarino » 30
» » di garofano » 15
Canfora . . . . . . » 15
Balsamo del Tolù . . » 30
Alcool ad 80°. . . . » 60
Il Balsamo Fioravanti contiene: Trementina di larice, succino, stirace, galbano, mirra, bacche di lauro, garofano, cannella, ecc.
V. ricette 1342 a 1350 del vol. V, parte 1ª.

Morbo di Bright.

Contro l'albuminuria.

1376. Pr. Acido gallico . . . . gr. 0,50-2
Acqua . . . . » 125
Sciroppo di ratania . » 30
S. a cucchiai nelle 24 ore.

1377. Pr. Tannino . . . . . . gr. 0,50-1
Scir. di scorze d'arancio amare . . . . . . » 30
Acqua . . . . » 120
S. a cucchiai nelle 24 ore.

1378. Pr. Tannino . . . . . . gr. 1-2
Acqua dist. di menta . » 100
Sciroppo di consolida maggiore . . . . . . » 20
S. a cucchiai.

1379. Pr. Tannino . . . . . gr. 3
Mucilaggine di gomma q. b.
per n. 20 pillole eguali.
S. 2-10 al giorno (Woillez).

1380. Pr. Tannino . . . . . gr. 3
Aloe . . . . » 1
Estratto di gramigna q. b.
per cento pillole eguali.
S. 4-6 al giorno (Frerichs).

1381. Pr. Acido tannico . . . gr. 3
Bicarbonato sodico . . » 6
M. D. in 12 cartine eguali.
S. tre-sei al giorno.

1382. Pr. Arbutina . . . . . gr. 10
Zucchero bianco . . » 5
M. D. in polveri eguali n. 10.
S. 3-4 al giorno.

1383. Pr. Arbutina . . . . . gr. 10
Acqua dist. . . . . » 200
S. un cucchiaio ogni due ore.
L'arbutina serve specialmente nel catarro vescicale.

1384. Pr. Fucsina crist. purissima gr. 1
Estratto di gramigna q. b.
F. s. a. n. 20 pillole eguali.
S. 2 ad 8 al giorno.
Rimedio oramai abbandonato.

1385. Pr. Percloruro ferro secco gr. 1
Liquore di Hoffmann . » 7
S. tintura di Bestucheff, da prendersi a goccie (da X a XL e più al giorno).

1386. Pr. Percloruro di ferro liq. gr. 1-2
Acqua dist. . . . . gr. 100
Sciroppo di fiori d'arancio » 50
S. a cucchiai.

1387. Pr. Estratto di china . . gr. 10
Polvere di cannella q. b.
per 100 pillole eguali.
S. 2-10 al giorno.

1388. Pr. Corteccia peruv. contusa gr. 30
Acido cloridrico . . . » 2
Si faccia decozione in un litro d'acqua e si decanti.
S. da prendersi a bicchierini, una due volte al giorno.
Si può aggiungere elixir di china o di coca, o di kola, o di Garus (100-200 gr. per litro).
V. ricette 1319, 1329, 1352 del vol. V, p. 1ª.

1389. Pr. Calomelano a vapore . gr. 0,20-0,25
Zucchero bianco . . » 0,50
M. F. una cartina; di tali n. 15.
S. tre al giorno per 3-5 giorni, sospendendo se vi ha diarrea.

1390. Pr. Lattato di stronziana purissimo (esente di barite) gr. 50
Acqua dist. . . . . » 250
S. un cucchiaio al mattino ed uno alla sera.

1391. Pr. Bitartrato di potassio . gr. 47
Zucchero bianco . . » 60
Bicarbonato di soda . » 12
Alcoolatura di limone » 1
NB. Polvere temperante lassativa gassosa da prendersi a cucchiaini nell'acqua (da usarsi con precauzione e non nelle forme acute).

1392. Pr. Acido benzoico . . . gr. 0,50
Oleosaccarato di cedro » 2
M. D. in polveri eguali n. 5.
S. una ogni due ore (nell'uremia).

1393. Pr. Fiori di benzoe e zucchero bianco . . . ana gr. 2
M. D. in polveri eguali n. 10.
S. una ogni tre ore (nell'uremia).

1394. Pr. Estratto di scilla . . . gr. 0,30
Acqua di prezzemolo . » 100
(Liquore di acet. potass. » 25)
Roob di ginepro . . . » 20
S. un cucchiaio ogni due ore.

1395. Pr. Infuso di bacche di ginepro al 10 % . . . . . gr. 200
(Acetato potassico ed) ossimiele scillitico . (ana) » 20
S. un cucchiaio ogni due ore.

1396. Pr. Decotto di ononide spinosa al 10 % . . . gr. 200
Acetato di potassio e roob di ginepro . . ana » 20
S. un cucchiaio ogni due ore.
V. ricette 1234 a 1246, 1266 a 1284, ecc. del vol. V, parte 1ª.
V. ricette 505 a 540 del vol. III, parte 1ª; 1285 a 1301 del vol. V, parte 1ª.

1397. Pr. Estr. di coloquintide . gr. 3
Aloe in polvere . . . » 10
Resina di scamonea . » 8
Estratto di rabarbaro . » 5
F. s. a. n. 100 pillole eguali.

S. 1 a 2 pillole. (Estratto di coloquintide composto della Farmacopea germanica).

1398. Pr. Estr. di coloquintide, aloe in polvere e gomma gotta ana gr. 0,50
Estratto di giusquiamo » 0,20
F. s. a. n. 10 pillole eguali.
S. una al giorno (Trousseau).

1399. Pr. Estr. di coloquintide composta (*a*) e sapone medic. ana gr. 2
Essenza di camomilla goccie II
F. s. a. n. 30 pillole eguali.
S. 1-2 al giorno (Ewald).

(*a*) V. ricetta n. 1397.

1400. Pr. Estr. di coloquintide, aloe e scamonea . . ana gr. 0,60
Tartaro stibiato . . . » 0,50
F. s. a. n. 10 pillole eguali.

S. da prenderne una o due (Fothergill).

1401. Pr. Estr. di coloquintide composta (*a*) e polvere di gomma gotta . ana gr. 1
Calomelano in polvere » 0,50
Sciroppo di zenzero q. b. per n. 10 pillole eguali.
S. 1-2 al giorno (Franck).
(*a*) V. ricetta n. 1397.

1402. Pr. Elaterina . . . . . gr. 0,03
Cremortartaro solubile » 100
D. in polveri n. 10.

S. da prendere una polvere ogni tre ore fino ad effetto purgativo.

1403. Pr. Elaterina . . . . . gr. 0,10
Aloe. . . . . » 0,50
Estratto di giusquiamo » 2
F. s. a. n. 10 pillole eguali.

S. una ogni 3-4 ore fino ad effetto purgativo.

Litiasi renale.

1404. Pr. Carbonato di litina . . gr. 1
Bicarbonato di soda . » 5
Acido citrico . . . . » 4

S. si sciolga in un litro di acqua da bersi in 2-3 giorni. (Litina effervescente).

1405. Pr. Bicarbonato di soda . gr. 0,50
Carbonato di litina . . » 0,20
Acqua di Seltz . . . »1000
S. 2-6 bicchieri al giorno.

1406. Pr. Carbonato di soda . . gr. 6
Acido benzoico . . . » 2
Fosfato di soda . . . » 10
Acqua bollente . . . » 125
Idrolato di cannella . » 200
S. 2-6 cucchiai al giorno (Golding-Bird).

1407. Pr. Carbonato di litina . gr. 10
D. in 20 dosi eguali.
S. una dose prima di ciascun pasto in un bicchiere di acqua di Seltz.

1408. Pr. Scir. delle cinque radici gr. 30
Infuso di *Arenaria rubra* » 90
Citrato di potassio . . » 12
S. a cucchiai nelle 24 ore.

1409. Pr. Benzoato di soda, carbonato di litina, estratto di stimmate di mais ana gr. 1
Olio essenz. di anice goccie III
F. s. a. n. 60 pillole argentate.
S. 2 a ciascun pasto.

1410. Pr. Borato di soda . . . gr. 1
Bicarbonato di soda e nitrato di potassio ana » 1,50
M. S. 3 volte al giorno, si prenda la dose in una tisana diuretica (ad es., di gramigna, di *Physalis alkekengi*, di asparagi, di finocchio, di prezzemolo, di ginepro, ecc. ecc. — V. ricetta 1266 del vol. V, parte 1ª nella renella acida.

1411. Pr. Trementina di Venezia ed estratto molle di china ana gr. 10
F. s. a. n. cento pillole eguali.
S. 3 pillole a mezzogiorno e 3 alla sera, in occasione dei pasti, nella renella acida.

1412. Pr. Sciroppo di Tolù e scir. di trementina . . ana gr. 150
Benzoato di soda . . » 10
S. 2 cucchiai al giorno nella tisana di gemme di pino.

1413. Pr. Estr. di oppio e di belladonna . . . ana gr. 0,10
Tridace. . . . . . . » 0,20
Polvere d'altea q. b. per n. 10 pillole eguali.
S. 1-4 al giorno.

1414. Pr. Estratto d'oppio . . . gr. 1
» di cicuta . . » 0,50
Polvere di valeriana q. b. per 50 pillole eguali.
S. 10-20 al giorno.

1415. Pr. Canfora . . . . . gr. 2
Estratto d'oppio . . . » 0,20
Mucilagine di gomma arabica q. b. per 10 pillole.
S. 1-3 al giorno.

1416. Pr. Acqua di lauroceraso . gr. 20
Cloridrato di morfina . » 0,40
Solfato neutro d'atropina » 0,02
S. per iniezioni ipodermiche o per bocca a goccie (V-X goccie in acqua).

1417. Pr. Cloridrato di morfina . gr. 0,10
Estratto di lattuca . . » 0,20
Polvere di altea q. b. per 10 pillole eguali.
S. 1-2 al giorno. — V. ricette 1359 a 1367.

1418. Pr. Biborato di soda . . gr. 15
Zucchero bianco . . » 100
Gomma adragante . . » 1
Acqua fiori d'aranci q. b. per fare cento pastiglie.
S. 10-15 e più al giorno.

1419. Pr. Borato di soda . . . gr. 10-20
Bicarbonato di soda . » 5
Acqua di Seltz . . . » 900
Scir. di scorze di arancio » 100
S. nelle 24 ore.

1420. Pr. Borace in polvere . . gr. 20
Bicarbonato di soda . » 5
Azotato potassico . . » 5
M. D. in 20 cart. eg. — S. 10-20 al giorno.

1421. Pr. Acido borico . . . . gr. 1-4
Acqua . . . . » 100
Glicerina e sciroppo scorze d'arancio . . ana gr. 10
S. da prendersi a cucchiai nella giornata.

Morbo di Addison.

1422. Pr. Percloruro ferro anidro gr. 1
Etere solfor. alcoolizzato » 7
Liquore (di Bestucheff o) di Klaprotth.
S. V a XX goccie e più.

1423. Pr. Peptone secco . . . gr. 5
Percloruro ferro liquido » 6
Glicerina neutra. . . » 50
Acqua di lauroceraso . » 150
Ammoniaca liquida . » 9
S. per iniezioni ipodermiche.

1424. Pr. Percloruro di ferro sublimato . . . . . . gr. 1
Acqua distillata . . . » 60
Peptone secco . . . » 2
Glicerina pura . . . » 40
S. per iniezioni ipodermiche, o per bocca, come la ricetta antecedente, XX-XL goccie in acqua.

Si consigliano pure le iniezioni di citrato di ferro (ammoniacale) al 5 %, la ferratina, l'emolo, l'emogallolo, ecc. (una punta di coltello = mezzo gr. circa ad ogni pasto).

V. ricette 539, 540 del *Ricettario* del vol. III, parte 1ª, 645, 646, 658, 659 del vol. III, parte 2ª, 1052 a 1057 del *Ricettario* del vol. IV, parte 2ª. Contro i vomiti sono pure utili le lavature gastriche con acqua semplice, bicarbonata, cloroformizzata, solfocarbonata, con resorcina, ecc., dei pezzettini di ghiaccio, le inalazioni di nitrito d'amile, le polverizzazioni eteree all' epigastrio, gli antacidi, la dieta lattea assoluta, ecc. Inoltre:

1425. Pr. Ossalato di cerio in polv. gr. 2
Zucchero bianco. . . » 4
M. D. in polveri eguali. n. 10.
S. Una polvere al mattino, una a mezzogiorno ed una alla sera.

1426. Pr. Cloridrato di cocaina . gr. 0,20
Alcool q. b. per la soluzione.
Acqua distillata . . . » 100
Sciroppo . . . . . » 20
S. Un cucchiaino da caffè ogni due ore.

1427. Pr. Mentol . . . . . . gr. 1
Alcool . . . . . . » 20
Sciroppo di zucchero . » 50
S. un cucchiaino da caffè ogni ora.

1428. Pr. Cloridrato di cocaina . gr. 0,10
Antipirina . . . . . » 1
Acqua distillata . . . » 50
Scir. di fiori d'arancio » 90
S. un cucchiaino da caffè ogni mezz'ora, od ora (E. Stuver).

1429. Pr. Magistero di bismuto . gr. 1-2
Cloridrato di morfina . » 0,05-0,10
M. D. in n. dieci cartine eguali.
S. 2-4 e più al giorno.

1430. Pr. Nitrato d'argento ed estr. di belladonna . ana gr. 0,3
Acqua distillata . . . » 30
D. in vetro colorato. — S. tre volte al giorno, XV-XX goccie in acqua zuccherata.

1431. Pr. Nitrato d'argento . . gr. 0,50
Estratto di liquirizia q. b. per n. 30 pillole.
S. 2-3 volte al giorno, 1-2 pillole, quando sono tollerate.

1432. Pr. Joduro potassico . . gr. 4
Tintura stomachica (*a*) » 35
S. ogni 3 ore, XV-XX goccie, nei casi ostinati.

(*a*) Buona pozione stomachica è la seguente:

1433. Pr. Alcoolato di menta e di anice . . . . ana gr. 15
Sciroppo di cannella . » 30
Acqua di tiglio . . . » 100
S. a cucchiai.

NB. A questa mistura si può aggiungere, a seconda dei casi, della morfina, della cocaina, del mentolo, del creosoto, ecc., a dosi convenienti.

1434. Pr. Tintura di jodio . . goccie XX
Joduro di potassio . . gr. 0,50
Acqua . . . . . . » 120
Sciroppo . . . . . » 30
S. pozione antiemetica di Becquerel.

1435. Pr. Essenza di cajeput goccie V-X
Zucchero . . . . . gr. 2
Acqua di melissa . . » 100
Sciroppo di Tolù . . » 30
S. Pozione antiemetica di Fonssagrives.

1436. Pr. Carbonato di soda . . gr. 0,60-1
Acetato (cloridrato) di morfina . . . . » 0,05
Acqua di lattuca . . » 90
Acqua di lauroceraso . » 3
Sciroppo di limoni . . » 15
S. Mistura antiemetica di Récamier.

1437. Pr. Carbonato di calce . . gr. 2
Acqua di melissa . . » 100
Acqua di menta . . . » 30
Liquore di Hoffmann . » 0,50
Laudano di Sydhenham » 0,60
Sciroppo di limoni . . » 30
S. Pozione antiemetica di De-Haën.

1438. Pr. Acqua di menta ed acqua cloroformizzata ana gr. 40
S. a cucchiaini da caffè.

1439. Pr. Creosoto puriss. di faggio goccie IV
Polvere di cicuta . . gr. 0,30
Sciroppo q. b. per 12 pill. antiemetiche (Pitschaff).

1440. Pr. Creosoto purissimo goccie III
Acqua . . . . . . gr. 90
Acqua di fiori d'arancio » 30
Essenza di limoni . goccie II
S. un cucchiaio ogni due ore (Pécholier).

1441. Pr. Acqua di lauroceraso . gr. 4
Tintura di noce vom. goccie II

S. X goccie in un po' d'acqua, mattino e sera (Kroyer).

1442. Pr. Paraldeide etilica goccie XXX-XL
Sciroppo semplice . . gr. 30
Essenza d'anice (di menta, o di limone) . . goccie II
S. un cucchiaino da caffè ogni mezz'ora.

(S.)].